

**Stoffwechsel der Glycosaminoglycane
und Glycoproteide in der Epidermis
bei Psoriasis Vulgaris**

vorgelegt von
Carola Schröder
aus
Oldenburg/Oldenburg

1972

Aus der Hautklinik der Johannes Gutenberg-Universität

M a i n z

Direktor: Professor Dr.med. G. W. Korting

STOFFWECHSEL DER GLYCOSAMINOGLYCANE

UND GLYCOPROTEIDE IN DER EPIDERMIS

BEI PSORIASIS VULGARIS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität

Mainz

vorgelegt von

CAROLA SCHRÖDER

aus

Oldenburg/Oldenburg

DEKAN: Prof. Dr.med., Dr.med.dent. W. Ketterl

REFERENT: Prof. Dr. H. Holzmann

KOREFERENT: Prof. Dr. G. W. Korting

Tag der mündlichen Prüfung: 18.4.1972



Symbolverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMP-SO ₃ H	Adenosin 5'-phosphosulfat
ATP	Adenosintriphosphat
Ca	Calcium
Ch	Chondroitin
CH-S	Chondroitinsulfat
Ch-4-S	Chondroitin-4-Sulfat = Chondroitinsulfat A
Ch-6-S	Chondroitin-6-Sulfat = Chondroitinsulfat C
CMP	Cytidin 5'monophosphat
CPC	Cetylpyridiniumchlorid
CTP	Cytidin 5'triphosphat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOCA	Desoxycorticosteronacetat = 11-Desoxycorticosteron
DS	Dermatansulfat = Chondroitinsulfat B
GAG	Glycosaminoglycan
GAL	D-Galaktose (-pyranosyl)
GDP	Guanosin 5'diphosphat
GP	Glycoprotein
Gs	D-Glucuronsäure (-pyranosyl)
GTP	Guanosin 5'triphosphat
HA	Hyaluronsäure
Hep	Heparin
Hep-S	Heparansulfat = Heparinmonosulfat = Heparitinsulfat
Is	L-Iduronsäure (-pyranosyl)
IZR	Interzellularraum
K	Kalium
KS I und II	Keratan (Kerato-)sulfat I und II
MCG	"membrane coating granules"
Mg	Magnesium
MPS	Mucopolysaccharid

Symbolverzeichnis II

Na	Natrium
N-Ac-Gal	N-Acetyl-D-Galaktosamin (2 Azetamido-2-desoxy- β-D-galaktopyranosyl)
N-Ac-Gl	N-Acetyl-D-Glucosamin (2 Azetamido-2-desoxy- β-D-glucopyranosyl)
NAD	Nicotinsäureamid-adenin-dinukleotid
NADH + H ⁺	Nicotinsäureamid-adenin-dinukleotid reduziert
P	anorganisches Phosphat
Ⓟ-Ⓟ	Pyrophosphat
PA-Ag-Test	
PAS-Reaktion	Periodsäure-Schiff-Reaktion
PAPS	3'-Phospho-Adenosin 5'-Phosphosulfat
PEP	Phosphoenolpyruvat
PS	Polysaccharid
RNS	Ribonukleinsäure
UDP	Uridindiphosphat
UDPG DH	Uridin-diphosphoglucose-Dehydrogenase
UDPG PP	Uridin-diphosphoglucose-Pyrophosphorylase
UTP	Uridintriphosphat

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG

B. BIOCHEMIE DER MUCOPOLYSACCHARIDE

3

I. Aufbau

1) Aufbau der Glycosaminoglycane

2) Aufbau der Glycoproteide

5

II. Biosynthese

6

1) Biosynthese der Glycosaminoglycane

a) Synthese der Aminosucker

b) Synthese der Uronsäure

7

c) Polymerisation

d) Sulfateinbau

8

2) Biosynthese der Glycoproteide

9

a) Synthese der Neuraminsäure

b) Synthese von D-Mannose

c) Synthese der L-Fucose

III. Abbau

10

1) Abbau der sauren Glycosaminoglycane

2) Abbau der Glycoproteide

C. BEDEUTUNG UND FUNKTION DER MUCOPOLYSACCHARIDE

12

I. Mechanische Eigenschaften

II. Wasserretention

III. Permeabilität

13

IV. Elektrolythaushalt und Ionenaustauscherfunktion

D. VORKOMMEN UND VERTEILUNG DER MUCOPOLYSACCHARIDE	15
I. <u>Vorkommen und Verteilung der MPS im Organismus des Menschen</u> (mit Ausnahme der Haut)	
1) Glycosaminoglycane	
2) Glycoproteide	
II. <u>Vorkommen und Verteilung von MPS in der Haut von Säugetieren (Ratte, Schwein) und des Menschen</u>	16
E. <u>UMSATZRATE DER MUCOPOLYSACCHARIDE</u>	18
F. <u>HERKUNFT DER EPIDERMALEN MUCOPOLYSACCHARIDE</u>	19
G. <u>DIE MUCOPOLYSACCHARIDE DER NORMALEN EPIDERMIS UND SOLCHER BEI PSORIASIS VULGARIS</u>	20
I. <u>Biochemische Bestimmungsmethoden</u>	
1) Trennung der MPS	
2) Bestimmung der MPS-Bausteine	
II. <u>Biochemische Befunde</u>	21
1) Bestimmung von Mucopolysaccharidbausteinen in wässrigen Extrakten aus:	22
a) normaler Gesamtepidermis	
b) Kallus	23
c) psoriatischen Schuppen	
2) Extraktion von Mucopolysacchariden mit der Boratpuffermethode	24
3) Bestimmung eines Glycoproteiolipid in Ätherextrakten	26

	Seite
4) Direkte Bestimmung von sauren Mucopolysacchariden in normaler Gesamtepidermis	27
III. <u>Histo-chemische Methoden</u>	29
1) PAS-Reaktion	
2) Basophilie	31
3) Metachromasie	
4) Hale-Reaktion	32
5) Gram-Färbung	
6) Histofermentative Untersuchungen mit Hyaluronidase	33
7) Ruthenium-Rot-Färbung	
8) Silberimprägnation	
IV. <u>Histochemische Befunde</u>	34
1) orthologisch	
2) bei Psoriasis vulgaris	38
V. <u>Autoradiographisches Verfahren zur Darstellung von Glycosaminoglycanen</u>	41
VI. Autoradiographische Befunde	42
H. <u>ENZYME DES MUCOPOLYSACCHARIDSTOFFWECHSELS</u>	45
I. <u>β-Glucuronidase</u>	
1) Verteilung der β -Glucuronidase in normaler Epidermis	
2) Verteilung der β -Glucuronidase in psoriatischer Epidermis	46

II. <u>UDPG PP und UDPG DH in normaler und psoriatischer Epidermis</u>	46
III. <u>Saure Phosphatase</u>	
1) Verteilung der sauren Phosphatase in normaler Epidermis	47
2) Verteilung der sauren Phosphatase in psoriatischer Epidermis	
I. <u>Elektronenmikroskopische Befunde an normaler Epidermis und solcher bei Psoriasis vulgaris</u>	49
I. <u>Orthologische Verhältnisse</u>	
1) "membrane coating granules"	
2) Desmosomen	51
3) "surface coats"	53
II. <u>Verhältnisse bei Psoriasis vulgaris</u>	55
1) "membrane coating granules"	
2) Desmosomen und ihre Beziehung zu den für Psoriasis vulgaris typischen interzellulären Ablagerungen	56
3) "surface coats" und Interzellularräume	58
III. <u>Die normale und die psoriatische Hautoberfläche im Rasterelektronenmikroskop</u>	60
K. <u>DIE NORMALE UND PSORIATISCHE VERHORNUNG</u>	64
I. <u>Normale Verhornung</u>	
II. <u>Rolle der epidermalen Mucopolysaccharide bei der normalen Verhornung</u>	65

III. <u>Verhornung bei Psoriasis vulgaris</u>	67
IV. <u>Rolle der Mucopolysaccharide bei psoriatischer Verhornung</u>	
L. <u>EINFLUSS VON VITAMIN A UND CORTICOSTEROIDEN AUF DIE EPIDERMALLEN MUCOPOLYSACCHARIDE</u>	71
I. <u>Vitamin A-Effekt auf die Epidermiszellen</u>	
II. <u>Einfluß von Cortison und Hydrocortison auf die epidermalen Mucopolysaccharide</u>	73
<u>DISKUSSION</u>	74
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	84
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	88

A. EINLEITUNG

Schon in der Antike ist von Hippokrates und Celsus das Krankheitsbild der Psoriasis unter unterschiedlichen Bezeichnungen beschrieben worden (Weber¹⁹²). Um die Wende des 18. Jahrhunderts wurde sie von Robert Willan²⁰¹ gegen verwandte Dermatosen abgegrenzt und aufgrund zweier Erscheinungsformen zwei Krankheiten zugeordnet, die in der Mitte des 19. Jahrhunderts von Ferdinand v. Hebra⁷⁷ als ein Krankheitsbild erkannt wurden und den Namen "Psoriasis vulgaris" erhielten (Weber¹⁹²).

Ihre Bedeutung erhält diese erythemato-squamöse Dermatoze dadurch, daß sie in unseren geographischen Breiten nach dem Ekzem die häufigste Hautkrankheit ist (Weber¹⁰²). Ihr Vorkommen in der Bevölkerung schwankt je nach Untersucher zwischen 0,27% (Bereston⁵) und 2,8% (Lomholt¹⁰⁷). Da die Möglichkeit zur Manifestation der Psoriasis vulgaris schätzungsweise bei 40% liegt (Lomholt¹⁰⁷), kann man annehmen, daß etwa 7% der Bevölkerung Dispositionsträger sind.

Es kann heute als gesichert angesehen werden, daß es sich bei der Psoriasis vulgaris um eine erblich verankerte Krankheit handelt, wobei nach Hoede⁷⁹ fast immer der Nachweis eines familiären Vorkommens gelingt. Vererbt wird jedoch nur die Disposition, man zählt deshalb die Psoriasis vulgaris zu den idiodispositionellen Krankheiten. Über die Frage, auf welche Weise die Vererbung der Psoriasis vulgaris erfolgt, herrscht jedoch bis heute noch Unklarheit. Während Hoede⁷⁹ vermutet, daß es sich um eine unregelmäßig dominante Vererbung mit wechselnder Penetranz handelt, wird andererseits die Ansicht vertreten, daß die Psoriasis vulgaris ein multifaktorielles (Summation verschiedener genetischer Faktoren) Erbleiden ist (Holzmann u. Hoede⁸⁰; Korting⁹⁴; Vogel¹⁹⁰). Zur Manifestation der Psoriasis kommt es aber nicht allein dann, wenn eine bestimmte Genkonstellation vorliegt, auslösende Ursachen sind letztlich bestimmte Umweltfaktoren, endogene Zustandsänderungen oder bestimmte Stoffwechselsituationen (Korting⁹⁴). Die Empfindlichkeit gegenüber solchen Einflüssen ist allerdings individuell sehr unterschiedlich (Berger, Bickhardt, Born u. Hundecker⁶).

Andere Autoren jedoch sehen den Verlauf der Psoriasis als nach wie vor ungeklärt an und halten keine der obengenannten Hypothesen für wahrscheinlich (Niermann¹²⁶; Schnyder¹⁷⁵).

Bei der heutigen Kenntnis der Bedeutung der Nukleinsäuren als chemisches Substrat genetischer Informationen für die Protein- und Enzymsynthese ist es naheliegend, bei einer genetisch fixierten Krankheit nach Störungen im Intermediärstoffwechsel zu suchen. Tatsächlich sind bei Psoriasis vulgaris Veränderungen im Aminosäure-, Lipid-, Steroid-, Nukleinsäure-, Kohlenhydrat- bzw. Energiestoffwechsel nachgewiesen worden. Es ist aber sehr schwierig, diese Störungen innerhalb der Ätiopathogenese der Psoriasis vulgaris einzuordnen, sicher haben sogar alle diese Veränderungen letztlich ihre Ursache in einer Störung der DNS und RNS.

Durch eine Reihe von Befunden wird die Aufmerksamkeit auf einen abnormen Stoffwechsel der MPS in psoriatisch veränderter Epidermis gelenkt, wobei ihren verschiedenen Protein- und Lipidkomplexen, die sowohl quantitative wie auch qualitative Veränderungen aufweisen, eine große Bedeutung beigemessen wird. Einige Autoren vermuten sogar, daß die Störungen im MPS-Stoffwechsel letztlich das Erscheinungsbild der Psoriasis vulgaris bedingen.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, eine Übersicht und Zusammenfassung der bisherigen Veröffentlichungen über Vorkommen, Verteilung und Stoffwechsel der MPS in psoriatischer Epidermis im Vergleich zur normalen zu erstellen. Die mitgeteilten Befunde sollen geordnet und einer kritisch abwägenden Beurteilung unterzogen werden, wobei an gegebener Stelle auch die Wechselbeziehungen zu anderen Stoffwechselwegen nicht zu vernachlässigen sind.

B. BIOCHEMIE DER MUCOPOLYSACCHARIDE

I. Aufbau

Aufgrund ihres chemischen Aufbaus lassen sich zwei Polysaccharidtypen, nämlich die sauren Glycosaminoglycane (GAG) (= sauren MPS) und die Glycoproteide (GP) (= neutrale MPS) unterscheiden (Übersicht bei Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Rapoport¹⁴⁵).

1) Aufbau der Glycosaminoglycane

Bei den sauren GAG handelt es sich um anionische Linearpolymere (Übersicht bei Junge-Hülsing⁸⁵; Meyer¹¹⁸; Rapoport¹⁴⁵), die aus einer Folge von charakteristischen Disaccharideinheiten, den "repeating units", bestehen und untereinander glycosidisch verbunden sind (s. hierzu Buddecke^{35,36}; Ippen⁸²; Mathews¹¹⁰; Muir¹²⁵; Platt¹³⁹). Diese "repeating units" enthalten einen N-acetylierten oder sulfatierten Aminosucker und eine Uronsäure bzw. einen Neutralzucker (s. hierzu Buddecke^{35, 36}; Ippen⁸²; Mathews¹¹⁰). Die negativen Gruppen sind Carboxylgruppen, Sulfatgruppen oder eine Kombination von beiden (Übersicht bei: Mathews¹¹⁰; Muir¹²⁵; Rapoport¹⁴⁵;). Nach dem Gehalt an diesen Gruppen werden die sauren GAG in Polycarboxylate oder Poluronide, Polysulfate und Polycarboxysulfate, auch sulfatierte Polyuronide genannt, eingeteilt (s. hierzu Junge-Hülsing⁸⁵; Meyer¹¹⁸; Platt¹³⁷) (siehe Tabelle 1).

Nach unserem heutigen Wissen liegen die GAG mit Ausnahme von Hep (Buddecke³⁵) nicht als freie Polysaccharide vor, sondern bilden MPS-Proteinkomplexe (Übersicht bei Brimacombe u. Stacey²⁹; Junge-Hülsing⁸⁵; Mathews¹¹⁰; Meyer¹¹⁸; Platt¹³⁹). - auch Proteoglycane genannt (Muir¹²⁵) -, wobei man gelegentlich am selben Protein die Kohlenhydratketten verschiedener MPS-Typen findet (Meyer¹¹⁸).

So können Ch-S und KS, ebenso wie CH-S und HA als Kohlenhydratkomponenten eines MPS-Proteinkomplexes vorkommen (Übersicht bei Meyer¹¹⁸; Muir¹²⁴; Rodén¹⁵³), wobei sich die Frage

TABELLE 1 (nach Buddecke^{34:35})

Name des sauren Mucopolysaccharids	ältere Bezeichnung	Struktur der monomeren Disaccharideinheit
1) Polycarboxylate = Polyuronide a) Hyaluronsäure b) Chondroitin		$\left[\text{Gs} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 3 \end{smallmatrix} \text{N-Ac-Gl} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \right]_n$ $\left[\text{Gs} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 3 \end{smallmatrix} \text{N-Ac-Gal} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \right]_n$
2) Polysulfate Keratansulfat	Keratosulfat	$\text{Gal} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \text{N-Ac-Gl-6-sulfat} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 3 \end{smallmatrix} \right]_n$
3) Polycarboxysulfate = sulfatierte Polyuronide a) Chondroitin-4-S b) Dermatansulfat c) Chondroitin-6-S d) Heparin e) Heparansulfat	Chondroitinsulfat A Chondroitinsulfat B Chondroitinsulfat C Heparinmonosulfat, Heparitinsulfat	$\left[\text{Gs} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 3 \end{smallmatrix} \text{N-Ac-Gal-4-sulfat} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \right]_n$ $\left[\text{IS} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 3 \end{smallmatrix} \text{N-Ac-Gal-4-sulfat} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \right]_n$ $\left[\text{Gs} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 3 \end{smallmatrix} \text{N-Ac-Gal-6-sulfat} \begin{smallmatrix} \beta \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \right]_n$ $\left[\text{Gs} \begin{smallmatrix} \alpha \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \text{N-sulfat-Gl-6-sulfat} \begin{smallmatrix} \alpha \\ 1 \rightarrow 4 \end{smallmatrix} \right]_n^*$ unbekannt, Bausteine: N-Sulfonyl-D-Glu- cosamin, N-Acetylglucosamin, Glucuron- säure, Sulfat

* Die Formel gilt mit der Einschränkung, daß jede 2. Glucuronsäure in Stellung 2 sulfatiert ist.

stellt, ob die Bindung zweier PS-Ketten an dasselbe Proteinmolekül schon bei der Bildung der MPS-Proteinkomplexe in der Zelle erfolgt, oder ob die Hybridbildung ein sekundäres Ereignis ist, das erst nach Abgabe in den Extrazellulärraum stattfindet (s. hierzu Rodén¹⁵³). Auch DS kann als Hybridmolekül mit L-Iduron- und D-Glucuronsäure vorliegen (Franson⁶⁴) und es gibt Ch-S-Proteinkomplexe mit 4- und 6-sulfatierten Hexosaminresten (s. hierzu Rodén¹⁵³). Daß die HA unter physiologischen Bedingungen covalent an Protein gebunden ist, ist, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den anderen GAG (siehe unten) unwahrscheinlich (s. hierzu Buddecke³⁵; Laurent⁹⁹; Meyer¹¹⁸). Bisher gibt es nämlich keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer Xylosyl-O-Serin-Glycosid-bindung oder einer N-Acetylasparatamid-bindung an Protein (Liefbänder¹⁰⁴). Sollte jedoch eine solche Proteinbindung wirklich vorliegen, so würde der Proteinanteil nur einen sehr geringen Prozentsatz des Makromoleküls ausmachen (s. hierzu Laurent⁹⁹). Jedenfalls werden durch eine solche mögliche geringfügige Bindung an Protein die physikalischen Eigenschaften der HA nicht beeinflusst (s. hierzu Buddecke³⁵). Von verschiedenen Autoren (Übersicht bei Laurent⁹⁹) wird allerdings eine nicht covalente Bindung zwischen HA und Protein vermutet.

Über die Art der Proteinbindung der anderen GAG liegen dagegen genaue Informationen vor. In den Ch-S- und den Hep-S-Proteinen sind der Kohlenhydratanteil und die Proteinkomponente in alkalilabiler Hautvalenzbindung miteinander verknüpft (s. Abbildung 1) (s. hierzu auch Buddecke³⁵; Meyer¹¹⁸; Muir^{124,125}; Platt¹³⁹; Rapoport¹⁴⁵), jedoch unterscheiden sich die Proteinkomponenten dieser MPS-Proteinkomplexe, möglicherweise haben die Proteinanteile der verschiedenen GAG eine spezifische Aminosäuresequenz (Buddecke³⁵).

Die Proteinbindung von KS I und II unterscheidet sich von der der übrigen GAG (s. Abbildung 2a und b) (Übersicht bei Meyer¹¹⁸; Muir¹²⁵). Es wird vermutet, daß KS II außerdem noch durch eine zweite alkalilabile Bindung an die Proteinkette

Abbildung 1 (nach Muir¹²⁶)

Chondroitinsulfatbindung an Protein

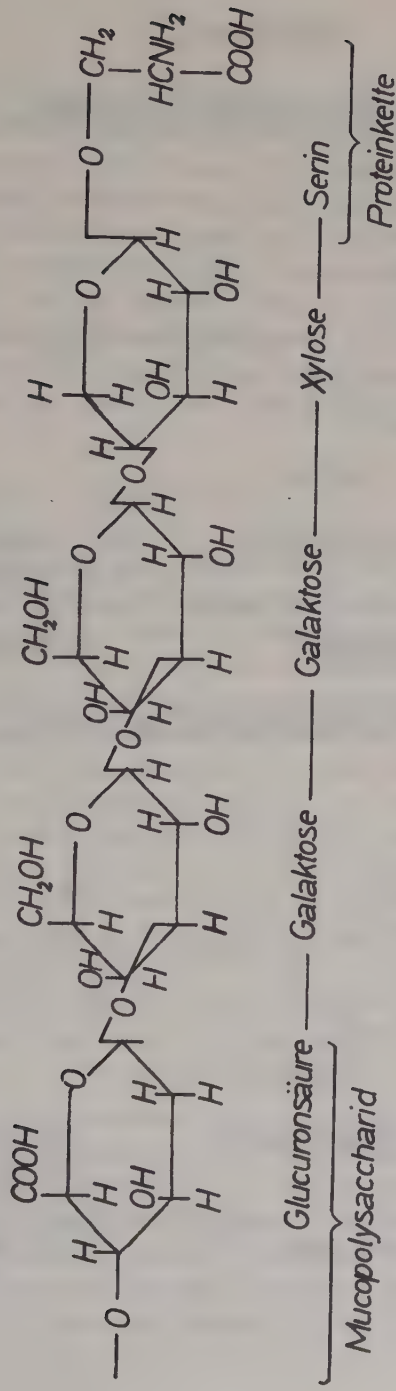
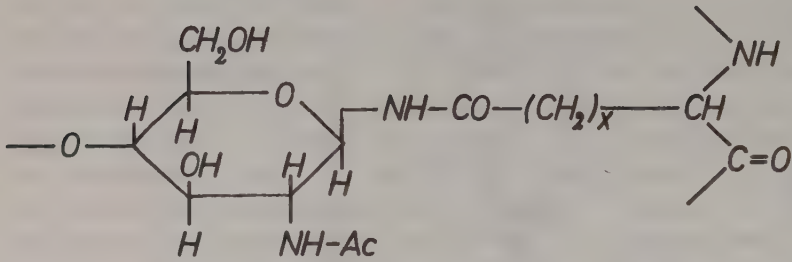


Abbildung 2

a.) Bindung von Keratansulfat I an Protein



N-Acetylglukosamin

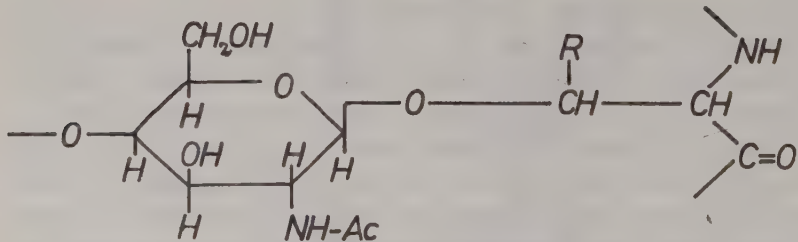
$x=1$: Asparagin

$x=2$: Glutamin

Mucopolysaccharid

Proteinkette

b.) Bindung von Keratansulfat II an Protein



N-Acetylgalaktosamin

$R=H$: Serin

$R=CH_3$: Threonine

Mucopolysaccharid

Proteinkette

gebunden ist, d.h. KS II bildet eine Querverbindung entweder zwischen zwei Stellen desselben Proteins oder zwischen zwei verschiedenen Proteinketten (Meyer¹¹⁸). Die Bindungsart der KS an Protein kommt auch bei den Glycoproteiden vor (Meyer¹¹⁸). Aufgrund dieser Tatsache und wegen des Vorhandenseins von Mannose, Fucose und gelegentlich auch Sialinsäuren und des Fehlens von Uronsäuren (s. hierzu Ippen⁸²; Meyer¹¹⁸) in den KS, wird diesen GAG eine gewisse Beziehung zu den Glycoproteiden zugeordnet; sie stellen vielleicht eine Übergangsform zwischen ihnen und den GAG dar (Buddecke³⁵; Meyer¹¹⁸).

2) Aufbau der Glycoproteide

Bei den GP, die wegen der lückenhaften Kenntnis ihrer chemischen Struktur nicht in Gruppen unterteilt werden können (s. hierzu Buddecke³⁵), handelt es sich um Kohlenhydrat-Proteinkomplexe, die sich von den GAG-Proteinkomplexen durch das Fehlen des periodischen Aufbaus des Kohlenhydratanteils und durch den geringen Polymerisationsgrad unterscheiden (Buddecke³⁶). Die Kohlenhydratkomponente besteht aus mehr oder weniger verzweigten Oligo- und Polysaccharidketten, die kovalent an Eiweiß gebunden sind (Übersicht bei Buddecke^{36,36}; Ippen⁸²; Mathews¹¹⁰; Rapoport¹⁴⁵). Bisher ist aber weder die Art der Bindung an Protein, das zwischen 20 und 50% des gesamten Moleküls ausmacht (Mathews¹¹⁰; Platt¹³⁹), noch die Feinstruktur des Kohlenhydratanteils genau bekannt (Buddecke³⁵; Platt und Finn¹⁴⁰); die speziellen Kenntnisse über die Struktur der Kohlenhydratkomponenten beschränken sich bisher auf die Identifizierung der monomeren Bausteine (s. hierzu Buddecke³⁵).

Die GP enthalten Aminosucker wie z.B. Glucosamin und Galaktosamin (meist in N-acetylierter Form), neutrale Zucker wie Galaktose, Mannose, Fucose und gelegentlich auch Glucose, aber keine wesentlichen Mengen von Uronsäuren und Estersulfat (Übersicht bei Ippen⁸²; Junge-Hülsing⁸⁵; Mathews¹¹⁰; Platt¹³⁹; Spiro¹⁶⁸), woher ihre Bezeichnung "neutrale" MPS stammt (s. hierzu Rapoport¹⁴⁵). Charakteristisch ist das Vorkommen der

verschiedenen Derivate der Neuraminsäure (Übersicht bei Buddecke³⁵; Mathews¹¹⁰; Platt¹³⁹), die unter dem Namen Sialinsäuren zusammengefaßt werden (s. hierzu Spiro¹⁶⁸). Sie nehmen eine an den Kohlenhydratrest gebundene, terminale Stellung ein (s. hierzu Ippen⁸²; Rapoport¹⁴⁵) und bedingen den sauren Charakter der GP (Übersicht bei Buddecke³⁵, Mathews¹¹⁰; Spiro¹⁶⁸).

Früher wurden PS-Proteinkomplexe mit hohem Kohlenhydratgehalt, bzw. mit einem Hexosamingehalt von mehr als 4%, als Mucoproteide und solche mit niedrigem Kohlenhydratgehalt, bzw. mit einem Hexosamingehalt von weniger als 4%, als Glucoproteide bezeichnet (s. hierzu Ippen⁸²; Junge-Hülsing⁸²; Spiro¹⁶⁸). Die Bezeichnung "Glycoproteide" für alle diese Verbindungen, ohne Rücksicht auf den Kohlenhydrat- bzw. Hexosamingehalt, entspricht aber mehr dem chemischen Aufbau (Spiro¹⁶⁸).

II. Biosynthese

1) Biosynthese der Glycosaminoglycane

Voraussetzung für die Bildung von GAG ist das Vorhandensein genügender Mengen von Aminosackern, Uronsäuren, Sulfat- und Acetylgruppen (s. hierzu Buddecke³⁵). Die Biosynthese läuft interzellulär in zwei Phasen ab: 1. Bereitstellung der erforderlichen Monosaccharide d.h. von N-Acetylglucosamin und -galaktosamin, von Glucuron- und Iduronsäure und ihre Aktivierung durch UDP (s. hierzu Buddecke^{35,36}; Junge-Hülsing⁸⁵).

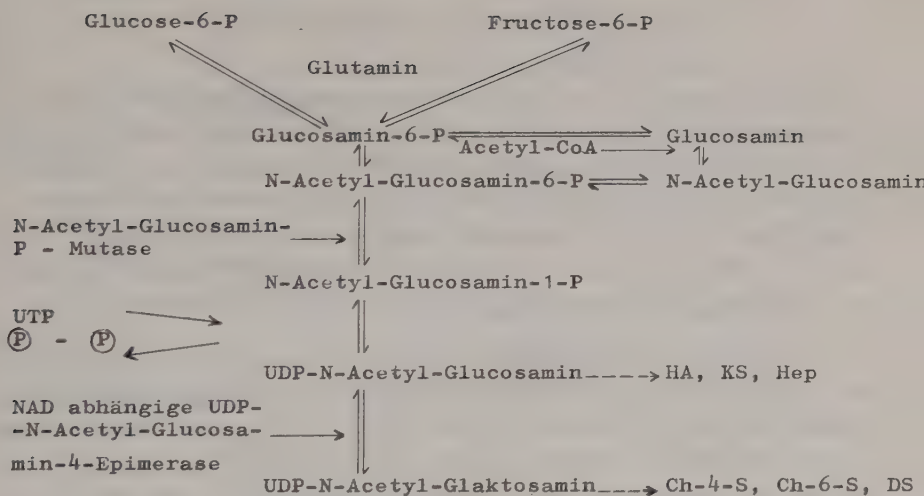
2. Polymerisation der als UDP-Derivate vorliegenden Monomeren und - bei sulfatierten MPS - die Übertragung von aktiviertem Sulfat (s. hierzu Buddecke³⁵).

a) Synthese der Aminosucker

In den Aminosackern D-Glucosamin und D-Galaktosamin ist die Hydroxylgruppe am C-2-Atom durch eine Amidgruppe ersetzt, die meist durch Acetylierung blockiert ist (s. hierzu Heyns⁷⁸). Der Syntheseweg der Aminosucker ist in Abbildung 3 dargestellt (s. hierzu auch Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Lindner¹⁰⁵; Muir¹²⁴).

ABBILDUNG 3 (nach Buddecke^{35;36})

Synthese der Aminosucker



b) Synthese der Uronsäure

In der D-Glucuronsäure ist die primäre Alkoholgruppe an C-6-Atom der D-Glucose oxydiert (s. hierzu Heyns⁷⁸; Rapoport¹⁴⁵). Der Syntheseweg verläuft bis zur UDP-Glucose analog der Glycogensynthese; die eigentliche Bildung der UDP-Uronsäure erfolgt durch Oxydation (Dehydrierung mit NAD) der UDP-Glucose (s.hierzu Buddecke³⁵). Das 5-epimere der Glucuronsäure, die Iduronsäure, entsteht aus der Glucuronsäure (s. Abbildung 4) Übersicht bei Buddecke³⁵; Muir¹²⁴, Rapoport¹⁴⁵).

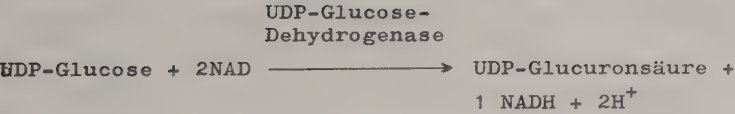
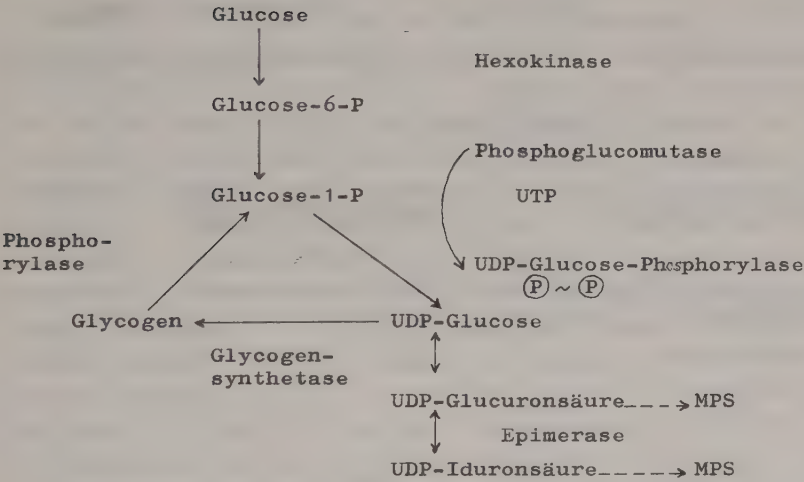
c) Polymerisation (s. Abbildung 5)

Voraussetzung für die Bildung der Polysaccharidkette ist die vorhergegangene Synthese des Proteinzentrums (s. hierzu Mathews¹¹⁰; Muir¹²⁵; Rodén¹⁵³). Dann erfolgt der Aufbau der verschiedenen Bindungsregionen der MPS mit anschließendem Tranfer der "repeating units" der Haupt-MPS-Kette (s. hierzu Mathews¹¹⁰; Muir¹²⁵; Rodén¹⁵³), wobei ein bestimmter Zucker am freien Ende der Acceptor für einen anderen Zucker ist (s. hierzu Muir¹²⁵).

Der spezielle Mechanismus der Polymerisation der Monomeren zum anionischen PS, der unter Bevorzugung der β -glycosidischen Bindung abläuft (Ausnahme Hep und Hep-S) s. hierzu auch Buddecke³⁵; Korting und Holzmann⁹⁵; Mathews¹¹⁰; Meyer¹¹⁸), ist noch weitgehend unbekannt. Es besteht die Möglichkeit, daß nur ein Enzym unter alternierender Verwendung der Donatornukleotide eine schrittweise Kettenverlängerung durchführt, andererseits können aber auch unter dem katalytischen Einfluß eines Enzyms zuerst die Disaccharidheiten gebildet werden, die dann unter Kontrolle eines zweiten Enzyms zum Kettenmolekül polymerisiert werden (s. hierzu Buddecke³⁵). Da aber bisher ein aktiviertes Disaccharidintermediat noch nicht isoliert werden konnte, wird als wahrscheinlich angenommen, daß ein Tranfer der als UDP-Derivate vorliegenden Monosaccharideinheiten auf das nicht reduzierende Ende der Kette erfolgt (Übersicht bei Rodén¹⁵³).

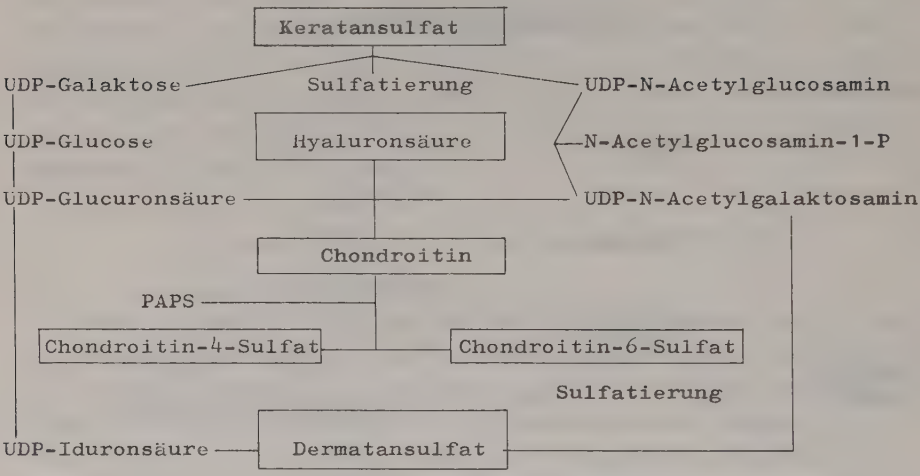
ABBILDUNG 4 (nach Freinkel⁶⁵)

Synthese der Uronsäuren



(nach Buddecke^{35;36})

ABBILDUNG 5 (nach Platt¹³⁶)



Die Synthese der GAG-Proteinkomplexe läuft bis zu hochmolekularen Strukturen intrazellulär ab (s. hierzu Lindner¹⁰⁵; Platt¹³⁸). Der Syntheseort ist der Golgiapparat (Jacobson⁸³; Revel¹⁴⁶). In dieser Zellstruktur werden die GAG-Proteinkomplexe gespeichert und von hier aus erfolgt auch ihre Abgabe in den extrazellulären Raum in Form kleiner Granula (s. hierzu Jacobson⁸²; Lindner¹⁰⁵; Muir¹²⁵).

d) Sulfateinbau

Das für die Sulfatierung der GAG notwendige Sulfat entstammt den verschiedenen schwefelhaltigen Aminosäuren (Übersicht bei Junge-Hülsing⁸⁵; Rapoport¹⁴⁵) (s. Abbildung 6a). Die Bildung des als Sulfatdonators erforderlichen aktiven Sulfats erfolgt nach dem in Abbildung 6b dargestellten Schema (s. hierzu auch Buddecke³⁵; Cruickshank⁴²; Lindner¹⁰⁵; Muir¹²⁵; Rapoport¹⁴⁵). Der weitere Einbau in die GAG wird von einer Sulfokinase katalysiert (s. hierzu Cruickshank⁴²; Mathews¹¹⁰). Die Sulfatierung findet intrazellulär im Golgiapparat statt (Übersicht bei Revel¹⁴⁶). Ungeklärt ist jedoch auch heute noch die Frage, in welchem Abschnitt der Biosynthese der GAG die Sulfatübertragung vollzogen wird, d.h. ob die Sulfatierung während des Wachstums der PS-Kette oder erst nach vollständiger Biosynthese des Kettenmoleküls erfolgt (Übersichten hierzu bei Boström und Rodén¹¹; Brimacombe und Stacey²⁹; Buddecke³⁵; Delbrück⁴⁵; Delbrück u. Lippmann⁴⁶; Junge-Hülsing⁸⁵; Korting u. Holzmann⁹⁵; Lindner¹⁰⁵; Mathews¹¹⁰; Meyer u. Asboe-Hansen¹¹⁹; Meyer, Davidson, Linker u. Hoffman¹²⁰; Muir¹²⁴; Rapoport¹⁴⁵; Revel¹⁴⁶; Rodén¹⁵³; Suzuki¹⁶⁹; Telner, Robinson u. Dortman¹⁸⁸).

Ein weiteres Problem ist, auf welche Weise die verschiedenen Positionen der Sulfatgruppen zustande kommen. Meezan und Davidson¹¹⁴ sind der Ansicht, daß die Sulfatierung am C-4-Atom des Aminozyckers erfolgt, wenn das MPS an Protein gebunden ist und am C-6-Atom, wenn es in freier Form vorliegt. Es ist aber wahrscheinlicher, daß zwei verschiedene Sulfotransferasen existieren, oder, daß die Feinstruktur des MPS die Stellung der Sulfatgruppen bestimmt (s. hierzu Muir¹²⁵).

ABBILDUNG 6a (nach Rapoport¹⁴⁵):

Entstehung von anorganischem Sulfat aus
schwefelhaltigen Aminosäuren

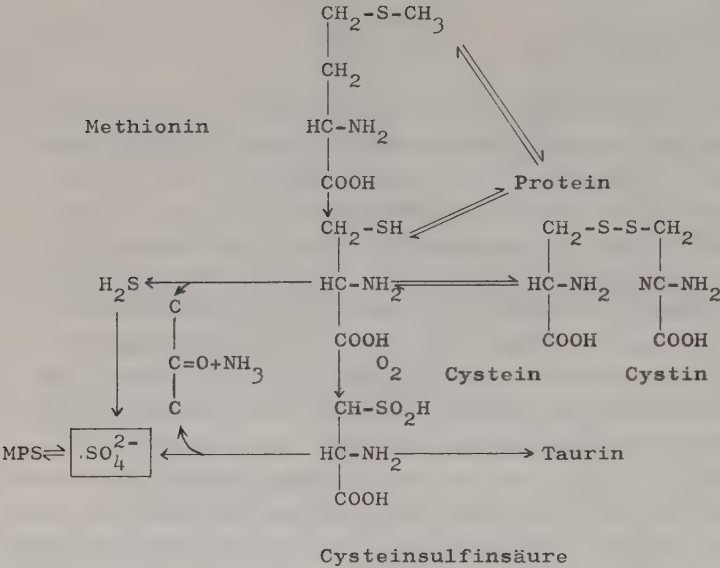
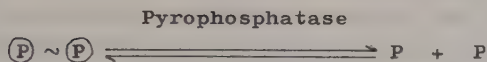
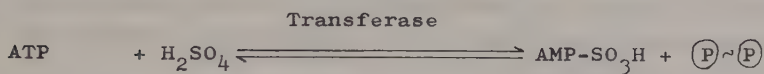


ABBILDUNG 6b (nach Rapoport¹⁴⁵)

Entstehung von PAPS=3'Phospho-Adenosin5'-Phosphosulfat



2) Biosynthese der Glycoproteide

Für die neutralen MPS ist der Mechanismus ihrer Biosynthese noch nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich werden nach abgeschlossener Bildung des Proteinanteils die Monosaccharide des Kohlenhydratanteils schrittweise durch spezifische Tranferasen übertragen (s. hierzu Buddecke³⁶).

Die Biosynthese der N-Acetyl-Aminozucker und ihrer UDP-Derivate ist bereits im voranstehenden Abschnitt behandelt. Hier soll nur auf die Bildung der typischen GP-Bausteine Neuraminsäure, D-Mannose und L-Fucose eingegangen werden.

a) Synthese der Neuraminsäure

Die stickstoffhaltige Neuraminsäure kann als N-Acetyl- oder N-Glycolylverbindung vorliegen, diese Derivate werden Sialinsäuren genannt (s. hierzu Buddecke³⁶; Rapoport¹⁴⁵). Sie entstehen aus Pyruvat und N-Acetyl- bzw. N-Glycolylmannosamin (Übersicht bei Heyns⁷⁸; Rapoport¹⁴⁵) und werden in Form von CMP-Verbindungen übertragen (s. hierzu Buddecke³⁵; Rapoport¹⁴⁵; Spiro¹⁶⁸) (s. Abbildung 7).

b) Synthese von D-Mannose

Acetylmannosamin entsteht aus Acetylglucosamin mit UDP analog der Galaktosebildung aus Glucose (s. hierzu Rapoport¹⁴⁵) (s. Abbildung 8).

c) Synthese der L-Fucose

Die Methylpentose L-Fucose leitet sich von L-Galaktose durch Umwandlung der primären Alkoholgruppe in einen Methylrest ab (s. hierzu Rapoport¹⁴⁵). Sie wird aus Mannose durch Gruppenübertragung mittels GDP gebildet (s. hierzu Rapoport¹⁴⁵) (s. Abbildung 8).

ABBILDUNG 7 (nach Buddecke^{35;36})

Synthese der Neuraminsäure

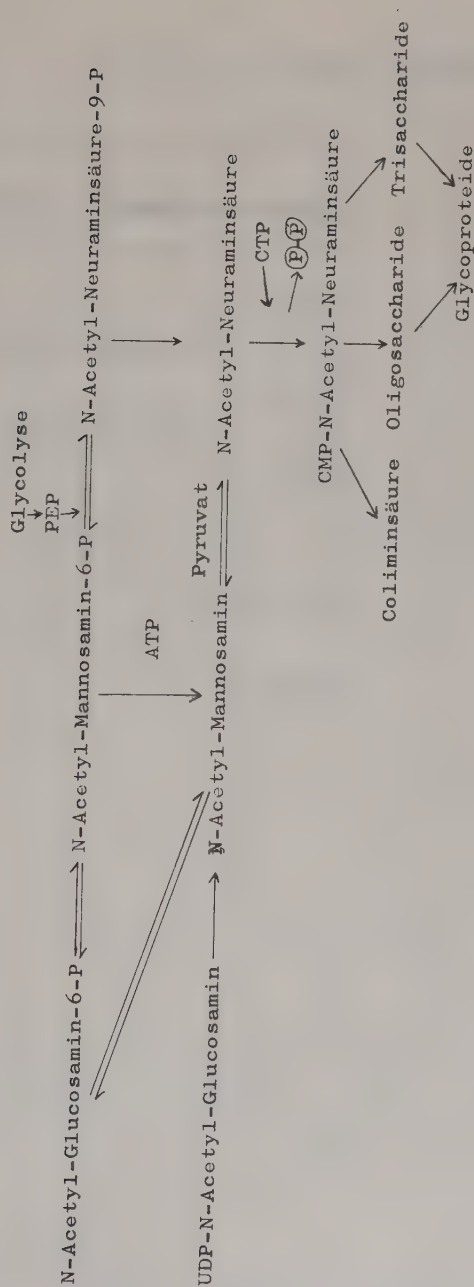
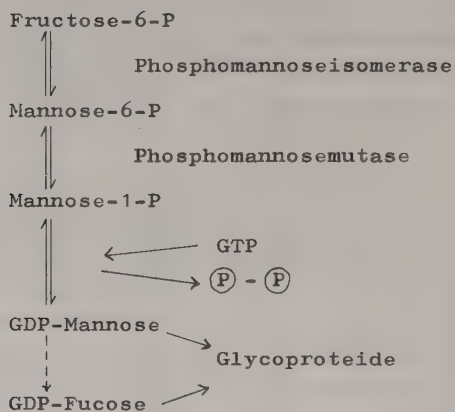


ABBILDUNG 8 (nach Buddecke^{35;36})

Synthese der Mannose und Fucose



III. Abbau

1) Abbau der sauren Glycosaminoglycane

Die Kenntnisse über den Abbau der GAG sind noch unvollständiger, als die über die Biosynthese (s. hierzu Korting u. Holzm⁹⁵). Da die sauren MPS normalerweise an Protein gebunden sind, ist der erste Abbauschritt die Lösung der Bindung zwischen Kohlenhydrat- und Proteinanteil (Übersicht bei Korting u. Holzm⁹⁵; Muir¹²⁵) - dieser Vorgang wird als Entmischung bezeichnet (Lindner¹⁰⁵) - erst dann kommt es zum eigentlichen enzymatischen Abbau (s. hierzu Korting u. Holzm⁹⁵), der vermutlich extrazellulär erfolgt, da sich die Makromoleküle im Interzellularraum befinden (s. hierzu Platt¹³⁸). Die Wirkungsweise der MPS-abbauenden Fermente wie z.B. Hyaluronidase, Chondromucinas^e, Heparinas^e, Glucuronidas^e, Hexosaminidas^e usw. ist jedoch noch weitgehend ungeklärt (s. hierzu Korting u. Holzm⁹⁵).

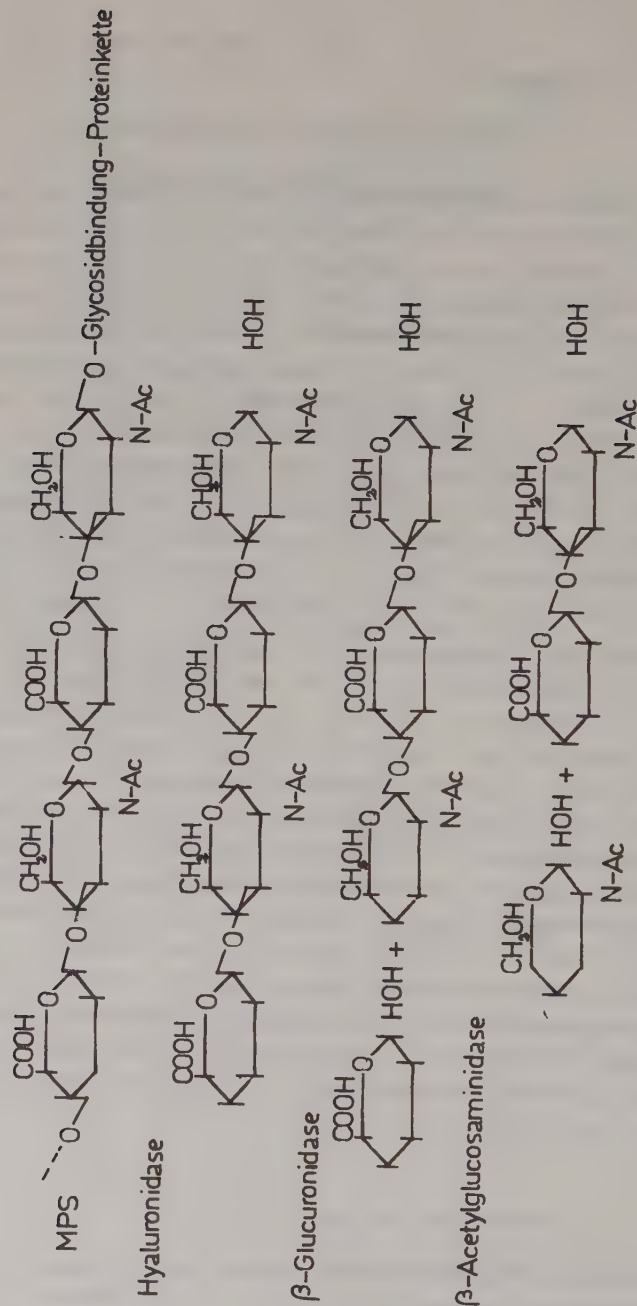
Auch über die Existenz von Endoglycosidasen, die DS, Hep-S und KS abbauen, ist noch sehr wenig bekannt (s. hierzu Muir¹²⁵) KS wird von Enzymen, die die Blutgruppensubstanzen abbauen, angegriffen; auch hierin zeigt sich die Verwandtschaft zu den GP (s. hierzu Brimacombe u. Stacey²⁹; Buddecke³⁵). Relativ genau bekannt ist der Abbau der HA, bei dem die lysosomalen Enzyme Hyluronidase, β -Glucuronidase und β -Acetylglucosaminidase die zur Gruppe der Glycosaminoglycasen gehören, beteiligt sind (Übersicht bei Altshuler, Kinsman u. Bareta²; Korting u. Holzm⁹⁵; Platt^{135, 136, 138}; Platt u. Luboeinski¹⁴¹). Unter Hyaluronidasewirkung wird das langkettige MPS zu Tetra- und Disaccariden depolymerisiert (hydrolysiert), von denen durch β -Glucuronidase ein Molekül Glucuronsäure abgespalten und anschließend durch β -Acetylglucosaminidase Glucosamin freigesetzt wird (s. hierzu Buddecke³⁵; Platt^{135, 136, 137, 138}; Platt u. Luboeinski¹⁴¹).

2) Abbau der Glycoproteide

Über den Mechanismus des Abbaus der GP liegen bis heute noch keine genauen Informationen vor. Es wird vermutet, daß die

Abbildung 9 (nach Platt¹³⁷)

Abbau der Hyaluronsäure



Monosaccharide der Kohlenhydratkomponente schrittweise vom nichtreduzierenden Ende her durch spezifische Glycosidasen hydrolytisch abgespalten werden (s. hierzu Buddecke³⁶).

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Mucopolysaccharide werden aufgrund ihres chemischen Baus eingeteilt in saure Mucopolysaccharide-Glycosaminglycane und neutrale Mucopolysaccharide-Glycoproteide. Die sauren Mucopolysaccharide bestehen aus charakteristischen Disaccharideinheiten, den "repeating units". Sie kommen im Organismus zum größten Teil nicht in freier, sondern in proteingebundener Form vor. Glycoproteide sind Kohlenhydrat-Proteinkomplexe, deren Zuckerkomponente aus mehr oder weniger verzweigten Oligo- und Polysacchariden besteht. Charakteristische Bestandteile sind Sialinsäuren, Mannose und Fucose. Außer Uronsäuren und Sulfat enthalten sie zum Teil noch die gleichen Bausteine wie die Glycosaminoglycane, es fehlt jedoch der periodische Aufbau des Kohlenhydratanteils.

2. Die Biosynthese der Glycosaminoglycane erfolgt aus den als UDP-Derivate vorliegenden monomeren Bausteinen. Zur Biosynthese der sulfathaltigen Mucopolysaccharide ist außerdem noch aktiviertes Sulfat nötig.

Auch die für die Biosynthese der Glycoproteide benötigten Monomeren liegen als UDP-Verbindungen vor, Sialinsäure und L-Fucose jedoch werden in Form von CMP- bzw. GDP-Verbindungen übertragen.

3. Der Abbauweg der Glycosaminoglycane und Glycoproteide ist bis auf den der Hyaluronsäure noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

C. BEDEUTUNG UND FUNKTION DER MUCOPOLYSACCHARIDE

MPS sind charakteristischer Bestandteil der lichtmikroskopisch, nicht jedoch elektronenmikroskopisch, homogen und unstrukturiert erscheinenden Grundsubstanz des Bindegewebes (Übersicht bei Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Lindner¹⁰⁵; Platt¹³⁹; Rapoport¹⁴⁵).

Aufgrund ihrer chemischen und makromolekularen Struktur sind die MPS bzw. ihre Proteinverbindungen Substrat wichtiger physiologischer Funktionen wie Faserbildung, Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushalts, Permeabilität, Viskosität, Stoffdiffusion und -absorption, Ionenaustausch, pH-Stabilisierung u.a. (s. hierzu Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Lindner¹⁰⁵; Rapoport¹⁴⁵). Auf einige dieser Aufgaben soll hier näher eingegangen werden. Für die Pathologie sind die MPS insofern von Bedeutung, als sie an Altersveränderungen und Systemerkrankungen des Bindegewebes beteiligt sind (Übersicht bei Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Lindner¹⁰⁵).

I. Mechanische Eigenschaften

Die sauren MPS vermitteln den Zusammenhang größerer Faserbündel (s. hierzu Buddecke³⁵; Meyer¹¹⁸), indem sie als Kittsubstanz die fibrillären Elemente umhüllen (s. hierzu Junge-Hülsing⁸⁵). Gleichzeitig sind auch die elastischen Eigenschaften dieser Strukturen hauptsächlich durch die sulfatierten MPS gewährleistet (s. hierzu Junge-Hülsing⁸⁵). Die hochvisköse HA dient als Gleitsubstanz zwischen den Oberflächen der Gelenkknorpel (Übersicht bei Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Meyer¹¹⁸; Rapoport¹⁴⁵).

II. Wasserretention

Die Grundsubstanz ist ein stark hydratisiertes System, was in erster Linie auf ihren Gehalt an sauren MPS zurückzuführen ist (s. hierzu Buddecke³⁵). Es konnte festgestellt werden, daß eine Zunahme des HA-Gehaltes der Haut unter Östrogenbehandlung mit einer Zunahme des Wassergehaltes parallel läuft (Übersicht bei Buddecke³⁵). Die Ch-S-Proteinkomplexe haben eine geringere Wasserbindungsfähigkeit als HA (s. hierzu Buddecke³⁵). Die

Menge des im Gewebe gebundenen Wassers ist also einmal von der Art, weiterhin aber auch vom Polymerisationsgrad der vorhandenen MPS abhängig (Übersicht bei Junge-Hülsing⁸⁵; Meyer¹¹⁸).

III. Permeabilität

Die Ch-S-Proteine und die HA kontrollieren die Permeabilitäts- und Diffusionsvorgänge im IZR (s. hierzu Buddecke³⁵). HA bildet selbst in geringen Konzentrationen hochvisköse Lösungen (s. hierzu Buddecke³⁵; Rapoport¹⁴⁵) und liegt als dreidimensionales Netzwerk makromolekularer Ketten vor (s. hierzu Laurent, Björk, Pietrusziewicz u. Persson¹⁰⁰), was in Zusammenhang mit ihrer Funktion als Molekularsieb steht, da dadurch die freie Wanderung größerer Teilchen verhindert wird (Übersicht bei Buddecke³⁵; Laurent, Björk, Pietrusziewicz u. Persson¹⁰⁰; Rapoport¹⁴⁵). Der IZR ist für niedermolekulare Substanzen nur begrenzt und kontrolliert permeabel, während er für hochmolekulare Verbindungen nicht passierbar ist (s. hierzu Buddecke³⁵). Zerstört man die makromolekulare Struktur der MPS, dann gehen diese Eigenschaften verloren (s. hierzu Buddecke³⁵). Allgemein bekannt ist auch die Diffusionsbeschleunigung von applizierten Substanzen im Gewebe nach Injektion von Testishyaluronidase, der sogenannte "spreading"-Effekt (s. hierzu Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵).

IV. Elektrolythaushalt und Ionenaustauscherfunktion

Aufgrund ihrer zahlreichen anionischen Gruppen können die sauren MPS mit Kationen sehr feste Komplexe bilden, wobei die Stärke der Bindung mit der Wertigkeit der Kationen zunimmt, d.h. Ca und Mg werden bevorzugt gegenüber K und Na gebunden (Übersicht bei Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Rapoport¹⁴⁵).

Im Knorpel sind ca. 70% des Ca an Ch-S-Komplexe gebunden, die hier die Funktion eines Kationenaustauschers haben, der die Erhöhung der Ca-Konzentration gegenüber dem Plasma auf das 20-30fache möglich macht, ohne daß das Ca als anorganisches Calciumphosphat festgelegt werden muß (s. hierzu Buddecke³⁵; Junge-Hülsing⁸⁵; Rapoport¹⁴⁵).

HA hat nur eine sehr geringe Ca-Bindungsfähigkeit, sie kann aber in Abhängigkeit von ihrem Polymerisationsgrad Na bevorzugt gegenüber K anreichern, was evtl. im Hinblick auf das Na-K- Ungleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellularraum von Bedeutung ist (s. hierzu Buddecke³⁵).

ZUSAMMENFASSUNG

Mucopolysaccharide kommen in fast allen Gewebsarten vor und erfüllen dort die verschiedensten Aufgaben. So dienen sie z.B. als Kittsubstanz zwischen fibrillären Elementen und als Schmiermittel bzw. "Stoßdämpfer" in den Gelenken. Zusammen mit anderen Substanzen bestimmen sie den Wassergehalt der Gewebe. Aufgrund ihrer makromolekularen Struktur beeinflussen sie die Permeabilität der Intrazellularräume. Durch ihre Fähigkeit Kationen zu binden, spielen sie eine wichtige Rolle im Elektrolythaushalt und wirken als Ionenaustauscher.

D. VORKOMMEN UND VERTEILUNG DER MUCOPOLYSACCHARIDE

I. Vorkommen und Verteilung der MPS im Organismus des Menschen (mit Ausnahme der Haut)

1) Glycosaminoglycane

Die sauren MPS sind in den verschiedenen Gewebsarten in unterschiedlichen Mengen enthalten und bilden dort typische Verteilungsmuster (s. hierzu Buddecke³⁶) (s. Tabelle 2).

Im Organismus treten mit der Reifung und dem Altern in diesen MPS-Mustern charakteristische qualitative und quantitative Veränderungen auf (Übersicht bei Buddecke^{35,36}; Junge-Hülsing⁸⁵; Platt¹³⁷), die durch Änderungen des MPS-Stoffwechsels, wobei sowohl Synthese- als auch Abbauvorgänge betroffen sind, bedingt sind (s. hierzu Platt¹³⁷). Im Knorpel nimmt mit dem Alter der totale MPS-Gehalt ab, gleichzeitig wird der Ch-4-S-Gehalt zugunsten von Ch-6-S reduziert, begleitet von einer Zunahme von KS II (s. hierzu Buddecke³⁶; Meyer¹¹⁸; Rapoport¹⁴⁵).

In den Gefäßen sind im Alter HA, Ch-4-S und Ch-6-S geringfügig, Hep dagegen stark vermehrt (s. hierzu Meyer¹¹⁸).

2) Glycoproteide

Die Glycoproteide haben unregelmäßige und in Abhängigkeit von ihrer Herkunft unterschiedliche Zusammensetzung (Übersicht bei Buddecke³⁵). Sie sind quantitativ in gleichem Maße wie die sauren MPS am Aufbau der Grundsubstanz beteiligt und sind zum Teil fest an die fibrillären Bestandteile des Bindegewebes assoziiert (s. hierzu Buddecke³⁵; Rapoport¹⁴⁵). Sie kommen in verschiedenen Organen, in Knorpel, Zwischenwirbelscheibe, Sehnen, Aorta und im subcutanen Bindegewebe vor (s. hierzu Buddecke³⁵). Ebenso sind sie auch im Blutplasma enthalten und sind Bestandteil der Sekrete des Verdauungs-, Bronchial- und Genitaltraktes. Viele Hormone und Enzyme sind Glycoproteide (s. hierzu Buddecke³⁶).

TABELLE 2: Vorkommen der MPS im Organismus des Menschen

	totaler MPS-Gehalt%	HA	CH	Ch- 4-S	DS	Ch- 6-S	Hep	Hep- S	KS	Literatur
Glaskörper		+								35; 84; 85; 105; 117; 139; 145; 191
Mesothelium,										
Ovarialkystom										
(Spontantumoren)										
Kornea	1,7		+	50	35				+	35; 36; 82; 85; 105; 118; 125; 139; 14
Sclera				+					15	36
Knorpel				+	40% d. Trockenmasse				35	35
Rippen-				+					+	85; 125; 145
knorpel 20 J.	15-20			85					+	35; 82; 105; 118; 139
80 J.	10					55			15	87
embryonal	10			+					45	87
Zwischen-									35	35
wirbelsch.	30	+		45	+	+			+	35; 82; 85; 105; 118; 125; 145
neugeb.	25			90		5			50	44
80 J	15			10		40			5	36; 37
Knochen	0,2			+					50	36; 37
Sehnen									+	68; 82; 85
Synovial-		+			+					35; 105; 145
flüssigk.									+	35; 85; 105; 110; 124; 145
Nabelschnur		+				+				35; 105; 139; 145

TABELLE 2 (Fortsetzung)

	totaler MPS-Gehalt †	HA	CH	Ch- 4-S	DS	Ch- 6-S	Hep	Hep- S	KS	Literatur
Aorta		+		+	+	+	+	+	+	35; 105; 118; 139; 145 85
		+		1% d. Trocken- gew.				+	+	
Lunge	0,85-1,2	20		50	15 10	65	15 5	20		50 88
Mastzellen				+			+	+		35; 85; 105; 139; 145
Granulations- gewebe							+			35; 82; 85; 105; 125; 145
embryonales Bindegewebe		+		+				+		35; 105; 124
Chondrosarkom		+								85; 105; 124; 139 121

* in % Trockengewicht

Zahlen, wenn nicht anders
vermerkt,
in % Anteil d. gesamt MPS

II. Vorkommen und Verteilung von MPS in der Haut von Säugetieren (Ratte, Schwein) und des Menschen

Einen Überblick über Vorkommen und Konzentration von MPS in der Haut von Ratte, Schwein und Mensch geben die Tabellen 3-5. Die in diesen Tabellen enthaltenen Angaben beziehen sich stets auf die gesamte Haut, d.h. auf Epidermis und Dermis.

Bisher wurde erst von einer Gruppe von Untersuchern (Mier u. Wood¹²²) der Gehalt an HA und Ch-S für die Epidermis und Dermis getrennt bestimmt (s. Tabelle 6). Aufgrund der immer noch unzureichenden bio- und histochemischen Bestimmungsmethoden der MPS gibt es bis heute noch keinen allgemeingültigen "Normalwert" für die Haut, was einen Vergleich von Befunden verschiedener Untersucher ebenso erschwert wie die Einordnung eines Wertes als pathologisch.

Der subepidermale Grenzstreifen ist durch einen hohen Gehalt an MPS ausgezeichnet, die hier den Zusammenhalt des Faser-netzwerkes vermitteln (s. hierzu Stüttgen¹⁸⁷). In der Cutis stellen die MPS einen wesentlichen Bestandteil der amorphen Grundsubstanz dar und spielen insbesondere bei der "unspezifischen Mesenchymreaktion" eine Rolle (s. hierzu Stüttgen¹⁸⁷). Die MPS der Haut von Säugetieren und Mensch sind typischen Altersveränderungen unterworfen, die sich hauptsächlich in einer Abnahme des HA-Gehalts mit einer daraus resultierenden Verminderung des Wasserbindungsvermögens und einer Zunahme des Ds-Gehalts manifestieren (Übersicht bei Buddecke³⁵; Muir¹¹⁶).

Was nun Vorkommen und Funktion der MPS in der Epidermis betrifft, so wird hierauf in den folgenden Abschnitten, in denen die orthologischen Befunde des MPS-Stoffwechsels dargestellt werden, näher eingegangen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die sauren Mucopolysaccharide sind in den verschiedenen Organen und Geweben in unterschiedlichen Mengen enthalten und bilden dort typische Verteilungsmuster. Im Alter kommt es einmal

TABELLE 3a: Mucopolysaccharide in der Haut von Ratte und Schwein

	totaler * MPS-Geh.	HA	Ch	Ch-4-S	Derm.-S	Ch-6-S	Hep	KS	Ch-B/ HA	Literatur
Schwein embryon.		78			5-12	20				29; 118; 172
		viel			wenig	wenig				110
erwachsen		30		wenige%	60-64	wenig			0,2	120
		+	+	+	+	+	+	+		29; 118; 172
		+			Zunahme im Alter	wenig			1,25	42
Ratte		¹ +	+	¹ +	¹ +	¹ +	² +	² +		120
							253			35; 42; 120; 142; 172
	0,5	58			22		12,5			82
										174

1 bei jungen Tieren doppelt so hoch wie bei alten (Schiller u. Dorfman¹⁷²)

2 geht im Alter von 50 Tagen um 75% zurück (Schiller u. Dorman¹⁷²)

3 mg in 100 g trockener Haut

TABELLE 3b: Mucopolysaccharide in der menschlichen Haut

	totaler * MPS-Geh.	HA	Ch-4-S	Derm.-S	Ch-6-S	Literatur
Mensch		1 +		2 +		85; 105; 110; 124; 125; 139; 145
embryon.		1 +		+	+	35
erwachsen	0,5-1 3,0-3,7 ³	78 30		5-12 64	20 0,1	106 106
		24,5 mg%		26,6 mg%		166
						134

1 Abnahme im Alter (Buddecke³⁵; Muir¹²⁴)

2 Zunahme im Alter (Muir¹²⁴)

3 % trockener, entfetteter Haut

* in % Trockengewicht

TABELLE 4: Mucopolysaccharidgehalt der Haut (Epidermis u. Dermis)
von Ratte und Schwein

a) in μg Uronsäure/Gramm Frischgewicht

Spezies	HA	Ch-S	Literatur
Schwein	159	122	Mier u. Wood ¹²²
Ratte	194	156	Mier u. Wood ¹²²

b) in μg Uronsäure/Gramm Trockengewicht

Spezies	HA	Ch-S	Literatur
Ratte	459	210	Schiller u. Dorfman ¹⁷²
	331	155	Fediyay u. Clay ⁵⁵
	630	179	Fabianek, Herp u. Pigman ⁵⁴
Schwein	391	315	

TABELLE 5: Mucopolysaccharidgehalt der Haut (Epidermis u. Dermis)
des Menschen

a) in μg Uronsäure/Gramm Trockengewicht

HA	Ch-S	Literatur
175	252	Smith, Davidson u. Taylor ¹⁶⁴
455	340	Fabianek, Herp u. Pigman ⁵⁴
699	296	Noda ¹²⁷

b) in μg Uronsäure/Frischgewicht

	HA	Ch-S	Literatur
Abdomen	119	70	
Bein	124	62	
Arm	175	64	Mier u.
Fußsohle	121	94	Wood ¹²²
Kopfhaut	131	78	

TABELLE 6: Mucopolysaccharidgehalt menschlicher Dermis
und Epidermis (in Mikrogramm/Gramm Frischgewicht)

	HA	Ch-S	Literatur
Dermis	118	80	Mier u. Wood ¹²²
Epidermis	25	16	Mier u. Wood ¹²²

zu einer Abnahme des totalen Mucopolysaccharidgehaltes der Gewebe, zum andern sind Verschiebungen im Mucopolysaccharidmuster feststellbar. Auch die Glycoproteide sind in fast allen Organen und Geweben anzutreffen. Sie sind im Blutplasma und in vielen Sekreten des Körpers enthalten.

In der Haut von Säugetieren und des Menschen kommen Mucopolysaccharide sowohl in der Cutis als auch in der Epidermis vor. Die Haupt-Mucopolysaccharide der Haut des Menschen sind Hyaluronsäure und Dermatansulfat.

E. UMSATZRATE DER MUCOPOLYSACCHARIDE

Im Stoffwechsel der MPS finden sich organbedingte Unterschiede (Übersicht bei Junge-Hülsing⁸⁵). Die Umsatzrate der HA im Organismus beträgt 2-4 Tage (Übersicht bei Buddecke³⁶), Ch-6-S wird schneller ausgetauscht als Ch-4-S, die KS dagegen haben wie auch die Glycoproteide eine extrem lange biologische Halbwertszeit (Übersicht bei Buddecke^{35,36}). Im Alter ist, wie alle Stoffwechselfunktionen, auch der MPS-Stoffwechsel vermindert (Übersicht bei Junge-Hülsing⁸⁵). So beträgt z.B. die biologische Halbwertszeit von Ch-S in der Haut neugeborener Ratten 2-4 Tage, bei jungen Ratten steigt sie bis auf 4-5 Tage und beträgt schließlich bei erwachsenen Ratten 7-9 Tage (Junge-Hülsing⁸⁵). DS hat in der Haut von erwachsenen Ratten eine Halbwertszeit von 9-10 Tagen (Boström und Gardell¹⁰). Weitere Informationen über die biologischen Halbwertszeiten einiger saurer MPS in der Haut sind der Tabelle zu entnehmen. (s. Tabelle 7)

ZUSAMMENFASSUNG

Die Umsatzrate der Mucopolysaccharide ist in den einzelnen Organen und Geweben unterschiedlich. In denselben Organen und Geweben haben die einzelnen Mucopolysaccharid-Typen verschiedene biologische Halbwertszeiten.

TABELLE 7: Biologische Halbwertszeit ($t_{1/2}$) saurer MPS
in der Haut von Kaninchen

s. MPS	$t_{1/2}$ (in Tagen)	Literatur
HA	3-4	Dorfman u. Schiller ⁴⁸
HA	2-6	Schiller, Benditt u. Dorfman ¹⁷¹ ; Schiller, Mathews, Tetterson, Ludowieg u. Dorfman ¹⁷³
Ch-S	7-8	Dorfman u. Schiller ⁴⁸
DS	25	Davidson u. Small ⁴³

F. HERKUNFT DER EPIDERMALEN MUCOPOLYSACCHARIDE

Über die Frage, ob die MPS der Epidermis in dieser Hautschicht selbst synthetisiert werden, oder ob ihr Bildungsort in der Dermis liegt, besteht bis heute noch keine übereinstimmende Ansicht.

Die Tatsache, daß die Menge an HA und Ch-S in der Epidermis sehr viel geringer ist als in der Dermis, beruht nach Ansicht von Mier und Wood¹²² darauf, daß der Bildungsort dieser MPS in der Dermis liegt und sie aufgrund ihrer Molekülgröße nur zu einem ganz geringen Prozentsatz in die Epidermis diffundieren können.

Andere Autoren (Steigleder und Weakley¹⁸⁴) teilen dagegen die Meinung von Braun-Falco (Braun-Falco¹⁸; Braun-Falco u. Weber²⁸), der aus folgenden Gründen vermutet, daß die sauren MPS in der Epidermis synthetisiert werden: in morphologischen Untersuchungen zeigte sich, daß in der Dermis eine Anreicherung an MPS vorliegen kann, ohne daß diese Substanzen in der Epidermis vermehrt nachweisbar wären. Umgekehrt kann auch die Epidermis sehr viel MPS-Material enthalten, in der Dermis aber kein erhöhter Gehalt an diesen Verbindungen festzustellen sein. Als einen weiteren Beweis für seine These sieht Braun-Falco die Tatsache, daß in der Basalzellschicht der Epidermis saure MPS nur in sehr kleinen Mengen oder gar nicht vorhanden sind, an.

Daß die Epidermiszellen in der Tat ein MPS produzieren können, läßt sich experimentell durch Behandlung der Haut mit hohen Dosen Vitamin A beweisen. Unter dem Einfluß dieses Vitamins werden die Epidermiszellen veranlaßt, ein sulfatiertes MPS zu synthetisieren, auf die Dermis dagegen ist kein solcher Effekt der Vitamin A Behandlung nachweisbar.

ZUSAMMENFASSUNG

Bisher herrschen noch sehr unterschiedliche Meinungen darüber, ob die Mucopolysaccharide der Epidermis in dieser Hautschicht selbst synthetisiert werden, oder ob sie aus der Cutis dorthin diffundieren. Sehr viele Beobachtungen lassen es aber als sehr wahrscheinlich annehmen, daß die Epidermiszellen selbst Mucopolysaccharide bilden.

G. DIE MUCOPOLYSACCHARIDE DER NORMALEN EPIDERMIS

UND SOLCHER BEI PSORIASIS VULGARIS

I. Biochemische Bestimmungsmethoden (nach Greiling⁷⁰)

1) Trennung der MPS

Bis heute gibt es noch keine befriedigende Methode zur Trennung der einzelnen MPS und zu ihrer spezifischen Bestimmung. Die MPS liegen im Gewebe zum größten Teil als PS-Proteinkomplexe vor. Voraussetzung für ihre Bestimmung ist die Extraktion dieser Komplexe und die anschließende Abtrennung der Proteinkomponente. Alle dazu benutzten Verfahren haben jedoch den Nachteil, daß oft noch eine gewisse Verunreinigung mit Protein bestehen bleibt, oder daß durch Mitausfällung von MPS ein Verlust an diesen Substanzen auftritt.

Zur Trennung der einzelnen MPS sind zahlreiche Verfahren beschrieben. Von diesen haben sich vor allem die fraktionierte Fällung mit quartären Ammoniumbasen sowie mit Alkohol in Gegenwart von Ca-Salzen und säulenchromatographische Verfahren bewährt. Von den letzteren Verfahren erlaubt insbesondere die Kombination der Chromatographie an Ecetola-Cellulose- und CPC-Cellulose-Ionenaustauschern eine sehr weitgehende Auftrennung der einzelnen MPS.

2) Bestimmung der MPS-Bausteine

Die quantitative Analyse der sauren MPS und GP beruht vorwiegend auf der photometrischen Bestimmung ihrer Bausteine, wie z.B. Hexosamine, Glucosamin, Galaktosamin, Galaktose, Glucuronsäure, Sulfat, Mannose, Fucose, Sialinsäuren.

Vielfach erfolgt der Nachweis von MPS ohne ihre vorherige Isolierung durch die direkte Bestimmung ihrer Bausteine im

Gewebe. Diese Methode der MPS-Bestimmung ist jedoch im allgemeinen unzureichend und ungenau, da andere Gewebsbestandteile zu Störungen führen können. Auch können z.B. bei der direkten Bestimmung des Hexosamingehalts im Gewebe die Hexosaminanteile der sauren und neutralen MPS nicht getrennt erfaßt werden (Stuhlsatz¹⁸⁶).

ZUSAMMENFASSUNG

Die biochemischen Methoden zur Trennung und Bestimmung der Mucopolysaccharide sind noch nicht völlig zufriedenstellend. In neuerer Zeit haben sich jedoch insbesondere säulenchromatographische Verfahren recht gut bewährt. Die Bestimmung von Mucopolysaccharid-Bausteinen direkt im Gewebe weist noch viele Ungenauigkeiten auf, da mit keiner der hierzu benutzten Methoden Störungen durch andere Gewebsbestandteile zu vermeiden sind.

II. Biochemische Befunde

Voraussetzung für alle biochemischen Analysen der epidermalen MPS ist die vollständige Trennung von Dermis und Epidermis, um die Einbeziehung mesenchymaler MPS in die Bestimmungen zu vermeiden (Braun-Falco u. Weber²⁸). Die biochemischen Untersuchungen beschränken sich bis auf eine Ausnahme (siehe unten) auf die Bestimmung der MPS-Bausteine wie Hexosen, Hexosamin, Glucuronsäure u.a., aus deren Nachweis dann auf die Anwesenheit von MPS geschlossen wird. Eine direkte Bestimmung ist aufgrund der nur sehr geringen Mengen äußerst schwierig (Braun-Falco u. Weber²⁸; Flesch und Esoda⁶¹). Zu weitergehenden Analysen über das Vorkommen bestimmter MPS-Typen werden der Nachweis von Sulfat und die Bestimmung der Resistenz gegenüber gewissen Enzymen und das Färbeverhalten in vitro herangezogen.

Meist werden die biochemischen Untersuchungen nicht in normaler und psoriatischer Gesamtepidermis, sondern in unter

verschiedenen Bedingungen gewonnenen Extrakten aus Kallus (Hornschwielen, meist von dem Fersen entnommen) und psoriatischen Schuppen, durchgeführt. Da die hierbei von den einzelnen Untersuchern angewandten Extraktions- und Fraktionierungsmethoden verschieden sind, ist ein kritischer Vergleich der Ergebnisse nur schwer möglich, wenn auch hinsichtlich gewisser Punkte Übereinstimmungen bestehen.

1) Bestimmung von Mucopolysaccharidbausteinen in wässrigen Extrakten aus:

a) normaler Gesamtepidermis

Im Homogenat menschlicher Epidermis konnte Braun-Falco (Braun-Falco²⁰; Braun-Falco u. Weber²⁸) die integrierenden Bestandteile saurer MPS wie Hexosen, Glucosamin und Glucuronsäure nachweisen, wobei er feststellte, daß alle diese MPS-Bausteine proteingebunden vorliegen.

Bestandteile von MPS lassen sich, wie Roe, Flesch und Esoda (Flesch⁵⁷; Flesch u. Esoda^{59,61,62}; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²) demonstrieren konnten, auch in wässrigen Extrakten aus der gesamten Epidermis nachweisen. Die Autoren konnten aus solchen Extrakten eine MPS-Fraktion mit einem totalen Hexosamingehalt von 5% isolieren. Die weitere Untersuchung dieser Fraktion ergab die Anwesenheit von Galaktose, Acetylgruppen und Sulfat (Flesch u. Esoda^{61,62}; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²). Der Test auf Sialinsäure verlief negativ (Flesch u. Esoda⁵⁹; Roe, Flesch und Esoda¹⁵²). Das Material erwies sich als resistent gegenüber Hyaluronidase, während Elastase, ein mucolytisches Enzym, aus jedem Milligramm der MPS-Fraktion 1-1,3 µg Hexosamin freisetzt (Flesch u. Esoda^{61,62}). Aus diesen Befunden wurde dann auf die Anwesenheit von DS in normaler Epidermis geschlossen. Da nach Hydrolyse der Glucosamingehalt wässriger Extrakte aus der gesamten Epidermis ansteigt, liegen die epidermalen MPS offensichtlich zum größten Teil in proteingebundener Form vor (Flesch u. Esoda^{59,61,62}).

b) Kallus

Während Weber und Braun-Falco¹⁹³ in Kallus keine MPS-Bausteine nachweisen konnten, gelang es Roe, Flesch und Esoda, die oben beschriebene MPS-Fraktion auch aus Kallus zu isolieren, wobei sich zeigte, daß der Hexosamingehalt mit nur 0,1-0,4% deutlich geringer ist als in gleichen Extrakten aus Gesamtepidermis (Flesch u. Esoda^{59,61,62}; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²). Nach Hydrolyse bleibt der Glucosamingehalt der wässrigen Extrakte aus Kallus konstant oder steigt nur sehr geringfügig an (Flesch⁵⁷), das Glucosamin liegt also in Kallus, anders als in Gesamtepidermis, zum größten Teil (80%) in freier Form vor (Flesch⁵⁷; Flesch u. Esoda^{59,61,62}). Während des Verhornungsvorgangs scheint also ein Abbau der epidermalen MPS stattzufinden, der soweit geht, daß in der normalen Hornschicht nur noch die einzelnen Bausteine dieser Substanzen enthalten sind.

c) psoriatischen Schuppen

Die gleiche MPS-Fraktion wie aus Gesamtepidermis und Kallus läßt sich auch aus wässrigen Extrakten psoriatischer Schuppen isolieren. Der Hexosamingehalt der Fraktion liegt zwischen 1 und 1,3% (Flesch u. Esoda^{59,61,62}; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²) und übersteigt damit den von Kallusextrakten erheblich (Flesch⁵⁷). Nach Hydrolyse nimmt der Glucosamingehalt der Fraktion zu (Flesch⁵⁷), in psoriatischen Schuppen liegt also das Glucosamin vorwiegend in proteingebundener Form vor (Flesch u. Esoda⁶¹), was darauf hinweist, daß in psoriatischer Epidermis der Abbau der MPS unvollständig ist und infolgedessen noch vollständige MPS-Komplexe in den psoriatischen Schuppen enthalten sind.

Auch Weber und Braun-Falco¹⁹³ konnten in einem durch Kochen psoriatischer Schuppen gewonnenen Eluat nach "Salzsäurehydrolyse proteingebundenes Glucosamin und proteingebundene Hexosen nachweisen. Direkt der Salzsäurehydrolyse (ohne vorheriges Kochen) unterworfenen Schuppenmaterial wies 3,6% Hexosen, 8 60 mg% Glucosamin und 41 mg% Glucuronsäure auf. Durch Kochen allein läßt sich aus psoriatischen Schuppen nicht das gesamte MPS-

Material gewinnen, es bleibt vielmehr im Rest immer noch eine konstante Menge Hexosen, Glucosamin und Glucuronsäure zurück, die sich nur durch Salzsäurehydrolyse freisetzen läßt. Aus dieser Feststellung schließen die Verfasser, daß es sich bei dem aus psoriatischen Schuppen isolierten MPS-Material um den dehydrierten, nicht verhornten Zellinhalt der Keratinocyten handelt (Weber u. Braun-Falco¹⁹³).

2) Extraktion von Mucopolysacchariden mit der Boratpuffermethode

Roe^{148,149,150} extrahierte in verschiedenen Untersuchungen psoriatische Schuppen mit Boratpuffer bei pH 9,4 und isolierte durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat (30%, 60%, 80%) aus dem filtrierten Extrakt 3 Proteine, die als A, B und C bezeichnet wurden. Bei Protein A handelt es sich um ein fibröses Material, das sich als identisch mit Tonofibrin erwiesen hat (Roe^{148,149}; Tickner¹⁸⁹). Protein C ist ein Nukleoprotein (Roe^{148,149}; Tickner¹⁸⁹).

Protein B, das in geringen Mengen auch in normaler Gesamtepidermis, nicht aber in Kallus enthalten ist (Roe^{148,149}; Tickner¹⁸⁹), ist ein globuläres Protein mit einem isoelektrischen Punkt bei pH 4,2. Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich, daß das Protein B sich mit Thionin metachromatisch färbt und, daß nach Inkubation mit Testishyaluronidase die Metachromasie verschwindet (Roe^{148,149}).

Es ergab sich ferner, daß in der Protein B-Fraktion Sulfat (Roe^{148,149}; Tickner¹⁸⁹), N-Acetylglucosamin (Roe¹⁴⁸; Tickner¹⁸⁹) und SH-Gruppen (Tickner¹⁸⁹) enthalten sind. Mit PAS ergibt Protein B eine positive Reaktion; der Hexosamingehalt beträgt 4,5 mg% (Roe^{148,149,150}). Aufgrund dieser Befunde kommt Roe zu der Ansicht, daß es bei dem Protein B, das an anderer Stelle (Tickner¹⁸⁹) auch als Mucoprotein bezeichnet wird, um ein GP, dessen Kohlenhydratanteil aus Chondroitinsulfat besteht, handelt (Roe^{148,150}).

Die vermehrte Anwesenheit dieses GP in psoriatischen Schuppen ist zwar nicht spezifisch für Psoriasis vulgaris, es kommt aber bei dieser Dermato­se intra- und extrazellulär vor und das intrazelluläre Vorkommen soll psoriasischarakteristisch sein (Roe¹⁴⁸, Tickner¹⁸⁹). In der psoriatischen Hornschicht soll das GP möglicherweise hemmend auf die Reifung des Keratins wirken, indem es die Aggregation der Tonofilamente behindert (Tickner¹⁸⁹).

Da das metachromatische Verhalten der Protein B-Fraktion sich nicht auf die Anwesenheit eines GP beziehen muß, sondern auch durch die Gegenwart eines sulfathaltigen MPS bedingt sein kann (Roe¹⁴⁹), nahm Roe¹⁴⁹ weitere Untersuchungen vor, um zu klären, ob in psoriatischen Schuppen nun ein GP oder freie saure MPS vorliegen.

Durch bestimmte Verfahren wurden aus psoriatischen Schuppen drei Fraktionen isoliert, von denen Fraktion 1 nicht näher untersucht wurde. Fraktion 2 (Trockengewicht 5 mg) wurde als das schon erwähnte GP (Protein B) identifiziert. Fraktion 3 (Trockengewicht 20 mg) erwies sich als eine hygroskopische Substanz, die leicht visköse Lösungen ergibt, wobei die Viskosität nach Behandlung mit Testishyaluronidase zurückgeht. (Erwähnenswert scheint in diesem Zusammenhang, daß Flesch u. Esoda⁵⁸ feststellen konnten, daß die Permeabilität pulverisierter psoriatischer Schuppen nach Behandlung mit Testishyaluronidase erheblich zunimmt.) In Hydrolysaten der Fraktion 3 ließen sich Sulfat und Hexosen nachweisen. Die quantitative Bestimmung von Glucosamin ergab einen Wert von 830 mg%. Roe vermutet, daß Fraktion 3 ein saures MPS ist, der Glucosamingehalt ist jedoch nach ihrer Ansicht etwas zu niedrig, um das Vorkommen Ch-S annehmen zu können (Roe¹⁴⁹).

In psoriatischen Schuppen liegen also ein GP und ein sulfoniertes MPS vor (Roe^{149,150}). Die Anwesenheit dieser Substanzen kennzeichnet nach Roe¹⁴⁹ eine abnorme Stoffwechselsituation, bei der labiler Schwefel nicht verfügbar ist zur Inkorporation in das Keratinmolekül. Roe¹⁴⁹ vermutet, daß vielleicht auch das Estersulfat in das GP eingebaut wird und die Keratinreifung in einer Präkeratinphase in Form eines nicht sulfonierten, fibrösen Moleküls stockt (Roe^{149,150}).

Das von Roe aus psoriatischen Schuppen isolierte GP (Protein B) wurde auch von anderen Autoren untersucht. So konnte Berrens⁷ in seiner Untersuchung nachweisen, daß die bei pH 4,2 ausfällbare Substanz zum größten Teil aus Serumalbumin, das natürlich positive SH- und Kohlenhydratfärbungen ergibt, besteht. Der Verfasser fand zwar in der Protein B-Fraktion Ch-S, das aber immer nur in freier Form vorlag. Er vermutet deshalb, daß bei dem von Roe angewandten Isolationsverfahren Ch-S zusammen mit Albumin ausgefällt wurde und bei den folgenden Analysen die beiden Substanzen nicht mehr voneinander getrennt wurden.

Ebenso konnten auch Leonhardi, Löner u. Gürenci¹⁰² in der von Roe isolierten Fraktion kein GP nachweisen. Protein B wurde von den Verfassern elektrophoretisch in 16 Banden aufgetrennt, von denen sich keine als PAS positiv erwies. Nur in der ungereinigten Ammoniumsulfatfällung war ein GP enthalten, das sich aber immunologisch als Serumprotein identifizieren ließ.

Durch diese Befunde werden die Anwesenheit eines psoriasis-spezifischen, intrazellulären GP und damit auch alle Theorien, die darauf beruhen, in Zweifel gestellt (Berrens⁷).

3) Bestimmung eines Glycoproteolipid in Ätherextrakten

Aus den unter 1) und 2) beschriebenen Befunden geht hervor, daß zwischen den MPS in normaler und psoriatischer Hornschicht nur insofern Differenzen bestehen, als daß in psoriatischer Hornschicht diese Substanzen einmal vermehrt vorliegen und zum anderen der Abbau unvollständig ist. Die Zusammensetzung der MPS psoriatischer Epidermis unterscheidet sich in keiner Weise von denen, die in normaler Epidermis enthalten sind.

Im Gegensatz dazu stehen jedoch die Befunde von Flesch und Esoda⁶⁰. Die Verfasser konnten aus Ätherextrakten von Kallus und psoriatischen Schuppen ein Lipid isolieren, das durch seinen Gehalt an Protein, Cholin, Phosphat und Hexosamin als Glycoproteolipid charakterisiert ist. In Bezug auf die Menge dieses

Materials ergab sich kein Unterschied zwischen normaler und pathologischer Hornschicht, es ließ sich aber eine Differenz in der Zusammensetzung der Substanz nachweisen: das Glycoproteolipid aus psoriatischen Schuppen enthält weniger Protein und mehr Phosphat als das aus Kallus. Durch Hydrolyse läßt sich aus dem Material Hexosamin freisetzen, dessen Menge zwischen Spuren und 5,6 mg/g Lipid schwankt. Es besteht jedoch im Hexosamingehalt des Glycoproteiolipids aus Kallus und aus psoriatischer Hornschicht kein Unterschied. Das isolierte Material ist eng an das "keratinöse Netzwerk" gebunden. Nach Extraktion dieser Substanz nimmt die Permeabilität pulverisierter psoriatischer Schuppen stark zu, offenbar kommt ihr also in der Hornschicht Zement- und Barrierefunktion zu. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß die epidermalen MPS zumindestens zum Teil nicht in freier Form, sondern im Verband eines größeren Moleküls, als Glycoproteolipid vorliegen, dessen Zusammensetzung in psoriatischer Hornschicht Veränderungen aufweist.

4) Direkte Bestimmung von sauren Mucopolysacchariden in normaler Gesamtepidermis

Bisher liegt erst eine Untersuchung vor, in der mit spezifischen analytischen Methoden die einzelnen MPS aus der gesamten Epidermis isoliert und bestimmt wurden (Mier u. Wood¹²²). Hierbei ergab sich für den HA-Gehalt der normalen Epidermis ein Wert von 25 µg/g Frischgewicht und für den DS-Gehalt ein Wert von 16 µg/Frischgewicht. Damit finden zumindest die Befunde von Roe, Flesch und Esoda (Flesch⁵⁷, Flesch u. Esoda^{59,61,62}; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²), aus denen das Vorkommen von DS in der Epidermis geschlossen wurde, ihre Bestätigung.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Aus wässrigen Extrakten der gesamten Epidermis läßt sich eine Mucopolysaccharid-Fraktion isolieren, bei der es sich wahrscheinlich um Dermatansulfat handelt. Einige Verfasser konnten

diese Mucopolysaccharid-Fraktion auch in Extrakten aus Kallus nachweisen, während anderen dieser Nachweis nicht gelang. Die gleiche Fraktion ist auch in psoriatischen Schuppen enthalten und zwar in größeren Mengen als im Kallus. Das Mucopolysaccharid-Material liegt in psoriatischen Schuppen anders als im Kallus, wie in normaler Epidermis auch, an Protein gebunden vor.

2. Durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat konnte aus psoriatischen Schuppen eine Fraktion (Protein B) gewonnen werden, die sich in geringeren Mengen auch in normaler Gesamtepidermis, nicht aber in Kallus fand. Durch den erbrachten Nachweis verschiedener Mucopolysaccharid-Bestandteile wurde vermutet, daß es sich um ein Glycoproteid handelt. Das Vorkommen dieses Glycoproteids in den parakeratotischen Schuppen soll nach Ansicht der Untersucher charakteristisch für diese Dermatose sein. Bei weiteren Untersuchungen hat sich jedoch herausgestellt, daß psoriatische Schuppen neben diesem Glycoproteid auch ein sulfathaltiges Mucopolysaccharid enthalten. Neuere Untersuchungen zeigte, daß dieses Glycoproteid nicht epidermaler Herkunft, sondern ein Serumbestandteil ist. In psoriatischen Schuppen konnte nur Chondroitinsulfat nachgewiesen werden.

3. In psoriatischen Schuppen und in Kallus wurde ein Glycoproteiolipid in gleicher Konzentration nachgewiesen. Die qualitative Zusammensetzung dieser Substanz zeigte jedoch in Kallus und psoriatischen Schuppen einige Differenzen.

4. Der direkte quantitative Nachweis von Hyaluronsäure und Dermatosulfat in der normalen Epidermis wurde bisher erst von einer Gruppe von Untersuchern erbracht.

III. Histochemische Methoden

Die histochemischen Methoden ermöglichen in erster Linie topographische Aussagen über das Vorkommen von MPS (s. hierzu Gibian⁶⁷). Mit Einschränkung sind allerdings auch Rückschlüsse auf Art, Menge und Polymerisationsgrad dieser Verbindungen zulässig (Hartmann⁷²). Ein spezielles Verfahren zur Darstellung der MPS existiert jedoch bis heute noch nicht. Schlußfolgerungen können nur durch Vergleich verschiedener Darstellungsmethoden gezogen werden (Krutsay⁹⁶).

Um histochemisch nur die MPS zu erfassen, ist es notwendig, die zu untersuchenden Schnitte mit Diastase vorzubehandeln, wodurch die Reaktionen auf Glycogen ausgeschaltet werden.

1) PAS-Reaktion

Die PAS-Reaktion, die auch heute noch im Vordergrund der PS-Darstellung steht (s. hierzu Stüttgen¹⁸⁷), besteht aus zwei Teilreaktionen, deren erste die Oxydation mit Perjodsäure ist. Chemisches Substrat sind hierbei die Träger von freien, 1,2-Glycolgruppen, d.h. organische Substanzen, die zwei benachbarte, unsubstituierte Alkoholgruppen an zwei aufeinanderfolgenden C-Atomen enthalten (s. hierzu Arnold³; Hartmann⁷²; Spiro¹⁶⁸; Steigleder¹⁷⁷; Stüttgen¹⁸⁷). Die 1,2,-Glycolgruppen, die in Polysacchariden sehr zahlreich vorkommen (s. hierzu Hartmann⁷²), werden im Gewebe mit Perjodsäure zu Aldehyden oxydiert (s. hierzu Gibian⁶⁷; Krutsay⁹⁷; Spiro¹⁶⁸; Steigleder¹⁷⁷; Stüttgen¹⁸⁷) indem die C-C-Bindungen aufgespalten werden (s. hierzu Arnold³; Stüttgen¹⁸⁷). Bei größerem Abstand der Hydroxylgruppen ist eine Oxydation nicht möglich (s. hierzu Arnold³).

Die Ätherbindung des Pyranrings und die 1,4-glycosidische Bindung der Saccharidbausteine wird nicht beeinflusst (s. hierzu Arnold³). Im Schnitt liegen nach der Oxydation unlösliche Polyaldehyde vor (s. hierzu Arnold³); die Aldehydgruppen werden im zweiten Schritt der Reaktion mit Schiffreagens (= Leukofuchsin) sichtbar gemacht (s. hierzu Arnold³; Gibian⁶⁷; Krutsay⁹⁷; Spiro¹⁶⁸; Steigleder¹⁷⁷; Stüttgen¹⁸⁷).

Die Überführung der Hydroxylgruppen in Aldehydgruppen ist auch mit Bleitetraacetat möglich, das aber nur in cis-Stellung zueinander stehende Hydroxylgruppen oxydiert, während Perjodsäure auch an trans-Positionen wirksam ist (s. hierzu Arnold³). Die Oxydation unter Verwendung von Bleitetraacetat ist also vor allem zur Darstellung galaktosehaltiger MPS geeignet (s. hierzu Arnold³).

Stark differierende Angaben findet man in der Literatur zu dem Problem, welche MPS mit der PAS-Reaktion darstellbar sind. Einige Autoren (Arnold³; Hartmann⁷²; Sandritter¹⁵⁹) sind der Ansicht, daß alle MPS PAS positiv sind. Braun-Falco¹³ konnte feststellen, daß die einzelnen sauren MPS unterschiedliches Verhalten gegenüber der PAS-Reaktion aufweisen. HA ist PAS negativ, Ch-S-A und -C ergeben eine schwache oder sogar negative Reaktion, während DS aufgrund seines höheren Gehaltes an 1,2-Glycolgruppen deutlich mit PAS darstellbar ist. Hep, das nur halb soviel Sulfatestergruppen wie Hep-S enthält, ist im Gegensatz zu diesem PAS positiv. Eine positive Reaktion auf PAS fand Braun-Falco¹³ auch für die neutralen MPS, wobei aber nicht auszuschließen ist, daß der positive Ausfall der Reaktion durch den chemischen Aufbau der Proteinkette bedingt ist, da auch endständige Serin, Threonin- und Hydroxylsänggruppen mit PAS erfaßt werden (s. hierzu Hartmann⁷²). Andere Verfasser (Ippen⁸²; Perce¹³³; Spiro¹⁶²) sehen in der PAS-Reaktion ein Verfahren zur Unterscheidung saurer und neutraler MPS. Die GAG sollen im Gegensatz zu den GP mit PAS nicht darstellbar sein, da die benachbarten Hydroxylgruppen nicht in unsubstituierter Form vorliegen, sondern z.B. durch Estersulfat blockiert sind (Spiro¹⁶⁸). Entsprechend ihrer nahen Verwandtschaft mit den neutralen MPS sollen die KS im Gegensatz zu den anderen sauren MPS PAS positiv sein (Ippen⁸²).

Aufgrund dieser unterschiedlichen Charakterisierung der PAS positiven Substanzen, ist es notwendig, zu der PAS-Reaktion noch weitere Differentialfärbungen hinzuzuziehen, um eindeutige Aussagen machen zu können (s. hierzu Gibian⁶⁷).

2) Basophilie

Wie alle sauren Verbindungen können auch die MPS mit basischen Farbstoffen dargestellt werden (s. hierzu Gibian⁶⁷). Die negativen Gruppen dieser Substanzen, COOH und SO₄-Gruppen, verbinden sich mit den als Kationen vorliegenden basischen Farbstoffen (s. hierzu Arnold³; Haug u. Bauer⁷⁶; McManus und Mowry¹⁰⁹; Sandritter¹⁵⁹; Stüttgen¹⁸⁷). Neben den sauren Gruppen kommen aber auch Phosphatgruppen für die Bindung der Farbstoffkationen in Frage (s. hierzu Arnold³), es ist daher notwendig, durch Nukleasebehandlung die Anwesenheit von Nukleinsäuren auszuschließen (s. hierzu Gibian⁶⁷). Die Färbung muß, um Aussagewert zu erhalten, bei einem pH durchgeführt werden, bei dem die Dissoziation der anionischen Gruppen der Proteine zurückgedrängt ist (s. hierzu Arnold³).

Die Intensität der Basophilie ist abhängig von der Dissoziation der sauren Gruppen der MPS, also von pH (s. hierzu Gibian⁶⁷).

Neben Methylenblau (Arnold³) wird zum Nachweis saurer MPS hauptsächlich Alcianblau benutzt (Arnold³; Gibian⁶⁷; Ippen⁸²), das gegenüber sulfathaltigen MPS die größte Affinität (Krutsay⁹⁶; Stüttgen¹⁸⁷) hat, die Stärke der Alcianblaufärbung gibt keinerlei Auskunft über die quantitativen Verhältnisse (Krutsay⁹⁶).

Mit Alcianblau ist es möglich, sulfathaltige und nicht sulfatierte saure MPS zu unterscheiden. Sulfatierte MPS sind mit Alcianblau bei pH 4,5 und 0,5 anfärbbar, nichtsulfatierte dagegen färben sich nur bei pH 4,5 (Pearce¹³³).

3) Metachromasie

Als Metachromasie bezeichnet man das Auftreten einer vom Farbton des Farbstoffs abweichenden Farbe im histologischen Schnitt (s. hierzu Arnold³). Die Metachromasie, die praktisch nur bei Polyanionen auftritt, beruht auf der Anwesenheit von COOH, SO₃OH- und PO₃HOH-Gruppen (s. hierzu Arnold³). Wenn die Gegenwart von Nukleinsäuren und Polyphosphaten durch entsprechende Vorbehandlung der Schnitte sicher ausgeschlossen werden kann, ist das Auftreten von Metachromasie ein recht sicheres Anzeichen für das Vorhandensein von sauren MPS, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß vorhandene Proteine die metachromatische Reaktion verhindern können (s. Hierzu Gibian⁶⁷). Der am

meisten zum Nachweis der Metachromasie verwendete Farbstoff ist Toluidinblau (s. hierzu Braun-Falco¹³; Ippen⁸²; Meyer¹¹⁸), Thionin ist jedoch auch geeignet (Braun-Falco¹³). Die Intensität der metachromatischen Reaktion ist sowohl vom Maß der Schwefelsäureveresterung wie auch vom Polymerisationsgrad der Mucopolysaccharide abhängig (s. hierzu Braun-Falco¹³; Hartmann⁷²).

4) Hale-Reaktion

Saure MPS sind mit dem Verfahren von Hale darstellbar (s. hierzu Braun-Falco¹³; Ippen⁸²; Stüttgen¹⁸⁷). Auch diese Reaktion beruht auf der Anwesenheit saurer Gruppen (s. hierzu McManus u. Mowry¹⁰⁹). Eisenhydroxyd verbindet sich mit bestimmten Gebieten der Kohlenhydrate und kann mit Berliner- (Preußisch-) blau sichtbar gemacht werden (s. hierzu Arnold³; Braun-Falco¹³; McManus u. Mowry¹⁰⁹; Stüttgen¹⁸⁷). Die Spezifität dieses Verfahrens, das auch als Kolloidaleisenreaktion bezeichnet wird, ist nicht sehr groß (s. hierzu Arnold³; Braun-Falco¹³; Stüttgen¹⁸⁷). Die Intensität der Reaktion nimmt mit der Menge der vorhandenen MPS zu (Krutsay⁹⁶).

5) Gram-Färbung

Die Gram-Weigert-Färbung wurde zum ersten Mal von Roe und Esoda¹⁵¹ zur Darstellung von MPS angewandt. Folgende Gründe sprechen dafür, daß mit dieser Methode saure MPS gefärbt werden können:

1. aus den sich histochemisch Gram positiv verhaltenden Strukturen läßt sich biochemisch Glucosamin freisetzen, dessen Menge der Grampositivität proportional ist.

2. Durch Hg- und andere Schwermetallsalze kann die Gramfärbung blockiert werden und gleichzeitig die Menge des freisetzbaren, reaktiven Glucosamins vermindert werden.

3. Gram positive Bakterien enthalten sehr viel mehr Glucosamin als Gram negative. Auch bei der Bakterienfärbung hat Behandlung mit Schwermetallsalzen den in Punkt 2 beschriebenen Effekt.

6) Histofermentative Untersuchungen mit Hyaluronidase

Zur näheren Bestimmung der einzelnen MPS-Typen kann ihre Angreifbarkeit durch Hyaluronidase herangezogen werden. Aus Bakterien- und Testisextrakten lassen sich zwei Hyaluronidasen mit unterschiedlicher Spezifität gewinnen. HA wird sowohl von Testis- wie auch von Bakterienhyaluronidas hydrolysiert, Ch-A und Ch-C nur von Testishyaluronidas; DS, Hep Hep-S und die KS sind wie die neutralen MPS von keiner der beiden Hyaluronidasearten angreifbar (s. hierzu Buddecke³⁵; Ippen⁸²; Roe u. Esoda¹⁵¹).

Die beiden folgenden Methoden finden ihre Anwendung zur Färbung elektronenmikroskopischer Schnitte.

7) Ruthenium-Rot-Färbung

Bei der Ruthenium-Rot-Färbung wird der Farbstoff vermutlich an die sauren Gruppen der MPS gebunden (s. hierzu Kelly⁹⁰).

8) Silberimprägnation

Wie bei der PAS-Reaktion ist auch hier der erste Schritt der Darstellung die Oxydation der PS zu Polyaldehyden, die die Eigenschaft haben, Silbersalze zu reduzieren. Diese Silberablagerungen sind im Elektronenmikroskop in Form von Granula deutlich wahrnehmbar (s. hierzu Krutsay⁹⁷; Stüttgen¹⁸⁷).

ZUSAMMENFASSUNG

Zur histochemischen Darstellung von Mucopolysacchariden kommen verschiedene Methoden in Frage. An erster Stelle steht die PAS-Reaktion, der jedoch unterschiedliche Spezifität zugeordnet wird. Sie kommt daher als alleinige Methode nicht in Frage. Die Basophilie und die Metachromasie sind gut zur Darstellung saurer Mucopolysaccharide geeignet, während die Hale-Reaktion weitgehend unspezifisch ist. Auch die Gram-Färbung ist gut zum Nachweis

saurer Mucopolysaccharide geeignet. Durch histofermentative Untersuchungen mit Hyluronidase ist eine Unterscheidung der einzelnen Mucopolysaccharidtypen möglich. Die Ruthenium-Rot-Färbung und die Silberimprägnation finden ihre Anwendung zur Darstellung der Mucopolysaccharide bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

IV. Histochemische Befunde

1) orthologisch

Im Gegensatz zu den biochemischen Untersuchungsmethoden, die nur Aussagen über die quantitative Verteilung der MPS in der Epidermis zulassen, ist es mit histochemischen Verfahren möglich, Hinweise auf ihre Lokalisation innerhalb der Epidermisschichten zu erhalten.

Im epidermalen Interzellularraum sind mit der PAS-Reaktion Substanzen nachweisbar, die von Diastase nicht angegriffen und deshalb als MPS angesprochen werden. Dieses MPS-Material überzieht filmartig die Zelloberflächen -in Form einer Auflagerung auf die Zellmembran -, sowie die interzellulären Brücken und die Desmosomen (Braun-Falco^{13,17,19,20}; Braun-Falco u. Weber²⁸; Ippen⁸²; Montagné¹²³; Roe¹⁴⁸; Schreiner u. Wolff¹⁷⁶; Steigleder, McCarthy u. Nürnberg¹⁸³; Steigleder und Weakley¹⁸⁴; Stüttgen¹⁸⁷). Innerhalb der einzelnen Epidermisschichten zeigt es eine ganz bestimmte Verteilung und Lokalisation. Man findet es zwischen den Basalzellen in fein granulierter Form; in Richtung auf das Stratum spinosum nimmt es quantitativ zu und erfüllt dort homogen erscheinend den gesamten Interzellularraum (Braun-Falco u. Weber²⁸). Bei normaler Verhornung sind diese Substanzen sodann im Stratum intermedium, der keratinogenen Zone, nicht mehr nachweisbar (Braun-Falco²⁰; Stüttgen¹⁸⁷), wobei sie aber oft bereits im Stratum granulosum abnehmen (Braun-Falco u. Weber²⁸). Die Hornschicht selbst verhält sich normalerweise PAS negativ (Braun-Falco^{18,19}; Kligman⁹¹; Spier u. Canagham¹⁶⁷; Stüttgen¹⁸⁷). Ganz schwach PAS positiv ist die Hornschicht der Handinnenfläche,

Fußsohle und der Haut von Ellenbogen und Knie, wo das Stratum corneum dicker ist als an anderen Körperstellen (Kligman⁹¹; Steigleder, McCarthy u. Nürnberg¹⁸³; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴).

Eine weitere Differenzierung der PAS-reaktiven Substanzen der Epidermis mit zusätzlichen histochemischen Methoden ergab, daß es sich hierbei offenbar sowohl um saure, als auch um neutrale MPS handelt.

So konnten verschiedene Untersucher (Braun-Falco^{17,19,20}; Braun-Falco u. Weber²⁸; Kligman⁹¹; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴; Steiner¹⁸⁵; Weber u. Braun-Falco¹⁹³) mittels der Hale-Reaktion und der Alcianblaufärbung saure MPS im epidermalen Interzellularraum nachweisen. Die Hale-reaktiven Substanzen tragen freie Säuregruppen (Braun-Falco u. Weber²⁸) und haben sich biochemisch als Glucuronsäure-, Glucosamin- und Hexosehaltiges, proteingebundenes Material erwiesen (Weber u. Braun-Falco¹⁹³).

Die epidermalen interzellulären Substanzen sind auch mit Toluidinblau anfärbbar (Braun-Falco¹³), eine fehlende Metachromasie (Braun-Falco^{13,20}; Braun Falco u. Weber²⁸) legt jedoch den Schluß nahe, daß es sich entweder um ein saures MPS mit niedrigem Polymerisationsgrad handelt, oder aber eine stärkere Assoziation dieser Substanz an Protein vorliegt.

Verschiedene Autoren (Braun-Falco²⁰; Braun-Falco u. Weber²⁸; Steigleder und Weakley¹⁸⁴; Steiner¹⁸⁵) konnten feststellen, daß sich das interzelluläre Material der Epidermis nicht resistent gegenüber Testishyaluronidase verhält, ein Befund, der für die Anwesenheit von sauren MPS spricht. Bei anderen Untersuchungen (Braun-Falco^{13,19}) fand sich jedoch MPS Material, das gegenüber Testishyaluronidas resistent war. Die naheliegende Vermutung, daß es sich aufgrund dieses Verhaltens um DS handeln könnte, erscheint deshalb nicht sehr wahrscheinlich, weil mit der in den untersuchten Schnitten durchgeführten PAS-Reaktion bereits nach kurzer Färbezeit ein deutlich positiver Ausfall zu beobachten war, DS mit PAS jedoch erst nach längerer Inkubationszeit positiv reagiert (Braun-Falco¹³).

Es handelt sich also bei dem Hyaluronidase-resistenten Material vermutlich um neutrale MPS (Braun-Falco¹³), die auch bei anderen Untersuchungen (Braun-Falco¹⁹; Mier u. Wood¹²²; Steigleder, McCarthy u. Nürnberg¹⁸³; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴) im epidermalen Interzellularraum nachgewiesen worden sind. Diese neutralen MPS liegen wahrscheinlich proteingebunden vor (Braun-Falco²⁰; Steigleder, McCarthy u. Nürnberg¹⁸³), dort, wo sie lokalisiert sind ist eine positive Reaktion auf SH und SS-Gruppen zu beobachten (Spiär u. Canagham¹⁶⁷; Steigleder und Weakley¹⁸⁴). Im Gegensatz zu den oben erwähnten Autoren (Braun-Falco^{13,20}; Braun-Falco u. Weber²⁸), die eine fehlende Metachromasie der PAS positiven, Diastase resistenten Substanzen des epidermalen Interzellularraums feststellten, konnten andere Untersucher (Montagna¹²³; Roe¹⁵⁰) metachromatisches Verhalten, das im Stratum Malpighi stark, im Stratum corneum sehr schwach ausgeprägt und in Kallus nicht vorhanden war, und das auf die Anwesenheit eines Estersulfatgruppen tragenden MPS zurückzuführen sein soll, nachweisen (Roe¹⁵⁰).

Zur weiteren Charakterisierung der epidermalen interzellulären Substanzen wurde auch die Gram-Weigert-Färbung herangezogen. Gram-positives Verhalten ist wahrscheinlich durch ein komplexes, sehr resistentes, saures MPS bedingt (Montagna¹²³; Roe u. Esoda¹⁵¹). In der Epidermis färbt sich eine schmale Zone zwischen dem Stratum Malpighi und den Hornlagen (Montagna¹²³; Roe u. Esoda¹⁵¹; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²). An der Haut der Handinnenflächen und der Fußsohlen ist diese Gram positive Zone breiter als in anderen Hautgebieten, außerdem findet man hier einzelne Anhäufungen Gram positiven Materials auch in den oberen Lagen des Stratum granulosum und zwar besonders in der Umgebung der Schweißdrüsengänge; die obersten Schichten der Epidermis bleiben aber auch palmar und plantar ungefärbt (Montagna¹²³; Roe u. Esoda¹⁵¹; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²).

Neben der Gram-Affinität ist in der Epidermis auch Basophilie zu beobachten, die im Stratum Malpighi besonders intensiv ist, während das Stratum lucidum und corneum nur eine sehr geringe Annahme basischer Farbstoffe zeigen (Montagna¹²³); desgleichen sind auch in Kallus basophile Substanzen enthalten (Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²).

In der Epidermis sind MPS aber nicht nur im Interzellularraum zu finden, auch innerhalb der Keratohyalin granula zeigt sich ein positiver Ausfall der Reaktion auf diese Substanzen. Die Keratohyalin granula sind mit der Hale-PAS-Reaktion darstellbar (Braun-Falco¹⁷), färben sich mit basischen Farbstoffen (Lever¹⁰³) und verhalten sich metachromatisch auf Toluidinblau (Montagna¹²³). Ihre Reaktion mit der Gram-Weigert-Technik wird einmal als positiv (Roe¹⁵⁰) und einmal als negativ (Montagna¹²³) beschrieben.

Die Keratohyalin granula enthalten offensichtlich MPS, die resistent gegen Hyaluronidase (Montagna¹²³), nicht aber gegen Elastase sind (Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²). Flesch und Esoda⁵⁹ konnten in der Epidermis metachromatische Granula beobachten, die nach Ansicht der Verfasser mit den Keratohyalin granula korrespondieren.

Im Cytoplasma der Epidermiszellen ist nur sehr selten PAS positives, Diastase resistentes Material zu finden, meist verhält es sich PAS negativ (Braun-Falco¹³).

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse muß angenommen werden, daß in der Epidermis sowohl saure als auch neutrale MPS vorhanden sind. Weitere Aussagen, wie z.B. welche sauren MPS vorliegen, sind wegen der mangelnden Spezifität der histochemischen Bestimmungsmethode und der stark voneinander abweichenden, mit diesen Verfahren erzielten Reaktionen nicht zulässig.

Die Funktion der epidermalen MPS liegt darin, daß sie eine Art Zementsubstanz darstellen, die den Zusammenhalt der Zellformation vermittelt und somit die Verlustrate von Hornzellen mitbestimmt (Kligman⁹¹; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²; Schreiner u. Wolff¹⁷⁶; Steigleder, McCarthy u. Nürnberg¹⁸³; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴), eine Aufgabe, die hauptsächlich den MPS des Interzellularraums zukommt.

Dies ist aber nicht ihre einzige Funktion, sondern sie sind auch am Verhornungsprozess (s. S. 65-67) mitbeteiligt und sind aufgrund ihrer gelartigen Beschaffenheit, Viskosität und Stabilität für den Stoffaustausch und die Zellernährung wichtig (Schreiner u. Wolff¹⁷⁶).

ZUSAMMENFASSUNG

In der normalen Epidermis sind die Interzellularräume mit einem PAS positiven, Diastase resistenten Material ausgekleidet. Da diese Substanzen während der normalen Verhornung abgebaut werden, sind sie in der Hornschicht nicht mehr nachweisbar. Aus den histochemischen Untersuchungen geht nicht klar hervor, ob es sich bei den epidermalen Interzellularsubstanzen um saure oder neutrale Mucopolysaccharide handelt. Es ist anzunehmen, daß beide Mucopolysaccharid-Arten in der Epidermis vorkommen. In den Keratohyalingranula sind saure Mucopolysaccharide enthalten. Die Mucopolysaccharide haben in der Epidermis einmal Zementfunktion, zum anderen sind sie aber auch für die Zellernährung und den Stoffaustausch wichtig.

2) bei Psoriasis vulgaris

Bei Psoriasis vulgaris liegen die PAS positiven Diastase resistenten epidermalen IZR-Substanzen vermehrt vor (Braun-Falco^{13,20}; Flesch u. Esoda⁶¹; Weber u. Braun-Falco¹⁹³). Sie werden, anders als bei normaler Verhornung, bei der psoriatischen Verhornungsstörung nur unvollständig abgebaut und sind deshalb bis in die parakeratotische Hornschicht nachweisbar (Achten¹; Braun-Falco^{16,18,20,21,22}; Flesch u. Esoda⁵⁸; Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Mier und Wood¹²²; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴; Stüttgen¹⁸⁷), wo sie zwischen den Hornzellmembranen lokalisiert sind, oder aber als eine mehr diffuse, inselartige Einlagerung erscheinen (Braun-Falco²¹; Weber u. Braun-Falco¹⁹³). Von einigen Autoren (Braun-Falco^{12,13,18,19,22}; Lever¹⁰³; Weber u. Braun-Falco¹⁹³) wird vermutet, daß das PAS positive Verhalten der parakeratotischen Hornschicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem gleichzeitig zu beobachtenden Fehlen der keratohyalinhaltigen Zellschicht in psoriatisch veränderter Epidermis steht, da, wie schon erwähnt, sich die normale Hornschicht nicht PAS positiv verhält und zugleich das Stratum granulosum in normaler Epidermis voll ausgebildet ist.

Die PAS positiven, Diastase resistenten Substanzen der psoriatischen Epidermis haben sich bei weiteren histochemischen Untersuchungen als Hale positiv (Braun-Falco²⁰; Braun-Falco u. Weber²⁸; Kligman⁹¹; Weber u. Braun-Falco¹⁹³), färbbar mit Toluidin-(Braun-Falco²²) und Alcianblau (Braun-Falco¹⁹; Kligman⁹¹; Komura, Shimada u. Otuji⁹³; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴) und resistent gegen Hyaluronidase und Trypsin (Braun-Falco¹⁸) erwiesen, wodurch sie als saure MPS charakterisiert werden.

Alcianblau erscheint in psoriatischen Schuppen hauptsächlich interzellulär, ist aber auch in Form kleiner Graunla in den parakeratotischen Zellen zu finden (Roe¹⁵⁰). Nach Behandlung der Schnitte mit Testishyaluronidase läßt sich keine Verminderung der Alcianblaufärbung beobachten (Flesch u. Esoda⁶²; Roe¹⁵⁰), wohl aber nach Elastasebehandlung (Flesch u. Esoda⁵⁹), die gleichzeitig eine Abnahme des biochemisch bestimmbaren, totalen Hexosamingehalts bewirkt (Flesch u. Esoda⁶²; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²).

Unter Verwendung der Gram-Weigert-Technik färbt sich die psoriatische Epidermis im Gegensatz zu normaler, wo sich nur eine lokal begrenzte Gram-Affinität findet, in ihrer ganzen Ausdehnung, und zwar einschließlich der parakeratotischen Hornschicht, diffus an (Kligman⁹¹; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²); die intensivste Färbung zeigen die psoriatischen Schuppen (Roe u. Esoda¹⁵¹).

Neben der Gram-Affinität zeigt sich in der Intermediärzone und der Hornschicht bei psoriasisiformer Parakeratose eine intensive Basophilie (Braun-Falco^{21,22}; Flesch u. Esoda⁵⁹; Steigleder¹⁷⁹). Basische Farbstoffe werden von psoriatischen Plaques viel stärker angenommen als von Kallus (Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²), die Ursache ist vermutlich in einem vermehrten Gehalt an sauren Gruppen, wie sie sich sehr zahlreich in sauren MPS finden, zu sehen (Braun-Falco²¹).

Weiterhin konnte bei Psoriasis vulgaris in der Epidermis eine Zunahme metachromatischer Substanzen festgestellt werden (Braun-Falco¹⁸), die in den Interzellularräumen, in den Zellen des Stratum granulosum und in den parakeratotischen Hornlagen -

besonders in deren unteren Anteilen (Braun-Falco²¹; Roe¹⁵⁰) - auftreten (Steiner¹⁸⁵). Sie weisen also in Bezug auf ihre Lokalisation keine Parallelität zu dem mit Alcianblau färbbaren Material auf (Roe¹⁵⁰). Die Metachromasie ist nach Inkubation mit Testishyaluronidase nicht mehr nachweisbar (Roe¹⁵⁰). Im Gegensatz zu diesen Befunden stehen die Beobachtungen von Fleisch und Esoda⁵⁹, die in pulverisierten, psoriatischen Schuppen kein metachromatisches Verhalten feststellen konnten, sondern nur eine intensive Anfärbung mit den verwendeten Farbstoffen.

Alle diese Untersuchungsergebnisse geben Hinweise auf die Anwesenheit von sauren MPS in der psoriatischen Epidermis, andererseits finden sich in parakeratotischer Hornschicht auch Substanzen, die sich histochemisch wie neutrale MPS verhalten (Steigleder u. Weakley¹⁸⁴). So konnte Steiner¹⁸⁵ in psoriatischer Hornschicht gelegentlich verstreute kleine Anhäufungen von Mucoproteiden beobachten, ein Befund, der sich jedoch nicht in allen Präparaten erheben ließ.

Weber u. Braun-Falco¹⁹³ beschrieben die Anwesenheit eines "sauren Glycoproteids" in psoriatischen Schuppen.

Die bei Parakeratose verstärkte Reaktion der Hornlagen auf alpha-Aminosäuren (Ninhydrin-Schiff-Reaktion) legt die Vermutung nahe, daß das meiste MPS-Material im parakeratotischen Stratum corneum an Protein gebunden ist (Steigleder¹⁷⁹; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴).

Bei Psoriasis vulgaris sind MPS in der Epidermis aber nicht nur extrazellulär, sondern auch in den Zellen darstellbar. Parakeratotische Hornzellen enthalten Gram positives Material in unterschiedlichen Quantitäten, das jedoch die Zellen niemals ganz ausfüllt, sondern immer eine Gram negative Zone in der Peripherie des Cytoplasmas ausspart (Roe¹⁵⁰).

Braun-Falco¹⁹ und Steiner¹⁸⁵ konnten in den pyknotischen Kernen der Stachelzellen, die sich normalerweise PAS negativ verhalten und nicht mit Alcianblau anfärbbar sind, PAS reaktives Material nachweisen, das sich gegen Diastase und Hyaluronidase

resistent verhielt. Roe¹⁴⁸ beschreibt die Anwesenheit eines intrazellulären Glycoproteids in parakeratotischen Schuppen (s.S. 25f.). Die Keratohyalin granula, deren Menge zwar insgesamt stark vermindert ist, zeigen auch in psoriatischer Epidermis deutlich Affinität gegenüber PAS und Alcianblau (Steiner¹⁸⁵), sie verhalten sich histochemisch also sehr ähnlich wie die MPS der psoriatischen Hornschicht, möglicherweise handelt es sich sogar um die gleiche Substanz (Flesch u. Esoda¹⁵²).

ZUSAMMENFASSUNG

Die histochemischen Befunde an psoriatischer Epidermis sind ebenso wie die an normaler sehr vieldeutig und ermöglichen keine allgemeingültige Aussage, als gesichert ist aber wohl anzusehen, daß das Mucopolysaccharid-Material in psoriatischer Epidermis insgesamt vermehrt vorliegt, was sowohl durch eine erhöhte Syntheserate, wie auch durch unvollständigen Abbau bedingt sein kann. Sie bleiben jedenfalls, anders als in normaler Epidermis, bis in die parakeratotische Hornschicht nachweisbar, wobei gleichzeitig eine Verminderung, meist sogar völliges Fehlen der Keratohyalin granula zu beobachten ist. Die vermehrten Mucopolysaccharide hindern möglicherweise die Hornschuppen am Abbröckeln indem sie ihre Anhaftungsfähigkeit fördern. Es handelt sich aber hierbei um eine rein hypothetische Feststellung, für die noch kein Beweis erbracht worden ist.

V. Autoradiographisches Verfahren zur Darstellung von Glycosaminoglycanen

Unter Autoradiographie versteht man den mikroskopischen Nachweis radioaktiv markierter Substanzen durch Aufbringen einer strahlenempfindlichen photographischen Platte auf den histologischen Schnitt (s. hierzu Arnold³). Voraussetzung ist die Inkorporation einer bestimmten, radioaktiv markierten chemischen Verbindung in das lebende Gewebe (s. hierzu Arnold³),

die in spezifischer Weise verwertet wird (s. hierzu Gibian⁶⁷). Im Falle der sauren MPS benutzt man S₃₅ markierte Verbindungen, die in die Biosynthese der SO₄-haltigen MPS einbezogen werden (s. hierzu Gibian⁶⁷; Graumann u. Neumann⁶⁹). Mit dieser Methode wird nicht nur das Momentbild des Gewebes zum Zeitpunkt der Fixierung erfaßt, sondern auch der bis zu diesem Zeitpunkt abgelaufene Stoffwechselprozeß der zugeführten radioaktiv markierten Substanz (s. hierzu Arnold³).

VI. Autoradiographische Befunde

S 35 Einbau in orthologische Epidermis und solche bei Psoriasis vulgaris

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Schwefel geben Aufschluß über Stoffwechsel und Lokalisation sulfathaltiger MPS, es besteht ein enger Zusammenhang mit Sulfateinbau und Synthese dieser Substanzen.

Braun-Falco, Langner und Christophers²⁵ stellten bei ihren in vitro durchgeführten Untersuchungen mit Sulfat-S 35 fest, daß bereits nach einer Inkubationszeit von 24 h in normaler Epidermis Radioaktivität nachweisbar ist, und zwar besonders konzentriert im Stratum Malpighi, weniger jedoch im Stratum granulosum. In der Hornschicht findet keine Anreicherung der applizierten radioaktiven Substanzen statt (Braun-Falco, Langner u. Christophers²⁵). Die sichtbar gemachte Radioaktivität entspricht den Einbauorten von SO₄, gewisse Epidermiszellen sind als offensichtlich zur Synthese sulfathaltiger MPS fähig (Braun-Falco, Langner u. Christophers²⁵). Die Orte des größten Sulfateinbaus liegen in den unteren Epidermisschichten - im Stratum germinativum (Fell⁵⁶) - , mit zunehmender Differenzierung der Zellen wird der Einbau geringer, in der Hornschicht selbst findet er schließlich nicht mehr statt (Braun-Falco, Langner u. Christophers²⁵). Da Applikation von Testishyaluronidase auf den Sulfateinbau ohne Einfluß ist, könnte es sich bei dem sulfathaltigen MPS um DS handeln (Braun-Falco, Langner u. Christophers²⁵).

In der psoriatisch veränderten Epidermis ist die Konzentration von S 35 insgesamt erheblich höher, aber auch hier findet sich die größte Anreicherung der Radioaktivität in den unteren Anteilen des Stratum Malpighi (Braun-Falco, Langner u. Christophers²⁵). Sie läßt sich bis in die hornschichtnahen Gebiete der acanthotisch verdickten Epidermis nachweisen, das parakeratistische Stratum corneum verhält sich aber ebenso wie das normale negativ (Braun-Falco, Langner u. Christophers²⁵).

Scott¹⁶¹ führte Untersuchungen mit Sulfat-S 35 und Methionin-S 35 an normaler und psoriatischer Epidermis durch. Nach Application dieser radioaktiv markierten Verbindungen prüfte er die von Roe¹⁴⁸ als A, B und C bezeichneten Fraktionen einschließlich des Rückstandes, der nach der Isolation dieser Fraktionen zurückbleibt, auf ihren Gehalt an Radioaktivität. (Fraktion A: fibröser Teil von Keratin, enthält keine freien SH-Gruppen, Fraktion B: amorpher Teil von Keratin, enthält freie SH-Gruppen, Fraktion C: bisher noch nicht identifiziert.) Dabei konnte er feststellen, daß in normaler Epidermis unter Verwendung von Sulfat-S 35 Radioaktivität zum größten Teil nur im Rückstand nachweisbar ist, während sie nach Application von Methionin-S 35 in Fraktion A und B erscheint, in Fraktion C und im Rest dagegen nur in sehr geringen Konzentrationen vorhanden war. Histologisch fand sich in normaler Epidermis Sulfat-S 35 im Interzellularraum, Methionin-S 35 aber intrazellulär. Seine Untersuchungsergebnisse deutet Scott¹⁶¹ folgendermaßen: Die Epidermis kann Schwefel in anorganischer Form, als Sulfat, nicht verwerten, sondern nur in organischer Form, als Methionin. Ein sulfathaltiges MPS kann also seiner Meinung nach seine Sulfatgruppe nicht an das Matrixprotein des Keratin abgeben, kann aber als Sulfatdonator für Methionin und Cystin dienen. Dem entgegen steht die Auffassung von Roe^{149,150}, nach der estersulfat enthaltende MPS hydrolysiert werden, das freigewordene Sulfat sodann zu Sulfid reduziert wird und der Schwefel anschließend in das Keratinmolekül eingebaut wird, sulfatierte MPS also als direkter Sulfatdonator fungieren.

Die von Scott nach oben genannter Methode durchgeführten Untersuchungen an psoriatisch veränderter Epidermis ergaben ein der normalen Epidermis völlig entgegengesetztes Bild. Nach deutlich verlängerter Absorptionszeit trat Sulfat-S 35 jetzt in Fraktion B und in geringer Konzentration auch in Fraktion A auf, Methionin -S 35 war nur im Rest nachweisbar. Histologisch war Sulfat-S 35 analog dazu intrazellulär lokalisiert. Als Deutung dieser Befunde gibt Scott¹⁶¹ an, daß die psoriatische Epidermis - anders als die normale - in der Lage ist, Schwefel auch in anorganischer Form zu verwerten, d.h. Schwefel aus sulfathaltigen MPS zu beziehen, die ja in psoriatischen Läsionen vermehrt zur Verfügung stehen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei Untersuchungen mit S 35 markiertem Sulfat fand sich bezüglich der Lokalisation von Radioaktivität kein wesentlicher Unterschied zwischen normaler und psoriatischer Epidermis. Es konnte jedoch ein insgesamt vermehrter Einbau der markierten Verbindung in psoriatische Epidermis festgestellt werden.

2. Scott schließt aus den Ergebnissen seiner Untersuchungen mit Sulfat S 35 und Methionin S 35 an normaler und psoriatischer Epidermis auf einen gestörten Stoffwechsel schwefelhaltiger Verbindungen bei Psoriasis vulgaris.

H. ENZYME DES MUCOPOLYSACCHARIDSTOFFWECHSELS

I. β -Glucuronidase

Von den verschiedenen am Stoffwechsel der epidermalen MPS beteiligten Enzymen findet man in der Literatur genauere Angaben nur in Bezug auf die β -Glucuronidase.

1) Verteilung der β -Glucuronidase in normaler Epidermis

Die Aktivität der β -Glucuronidase, die in der Epidermis insgesamt höher ist als im Corium (Leonhardi¹⁰¹; Stüttgen¹⁸⁷), ist in den einzelnen Epidermisschichten verschieden hoch. Im Stratum granulosum ist die Aktivität des Enzyms höher als im Stratum spinosum und basale (Braun-Falco^{14,15,19}; Ellis⁵³; Spier u. Canegham¹⁶⁷). Die höchste Aktivität findet sich in der Intermediärzone (Braun-Falco^{14,18,19}; Ellis⁵³; Spier u. Canagham¹⁶⁷; Steigleder¹⁷⁸; Stüttgen¹⁸⁷), während in Stratum corneum keine Enzymaktivität mehr nachweisbar ist, oder nur noch in ganz geringen Mengen zwischen den unvollständig verhornten Zellen vorhanden ist (Braun-Falco^{14,22}; Spier u. Canagham¹⁶⁷; Steigleder¹⁸⁰; Stüttgen¹⁸⁷). In den Epidermiszellen ist die β -Glucuronidase diffus im Cytoplasma verteilt (Braun-Falco^{14,15}); die Keratohyalingranula enthalten das Enzym nicht (Braun-Falco¹⁴). Die Aktivität der β -Glucuronidase in der Epidermis verhält sich proportional zum Grad der zellulären Proliferation (Braun-Falco^{15,18,19}; Stüttgen¹⁸⁷).

Neben ihrer Entgiftungsfunktion durch Hydrolyse ungepaarter Glucuronide (Braun-Falco¹⁴), kommt der β -Glucuronidase insofern eine wichtige Rolle bei der Verhornung zu, als sie am Abbau der epidermalen, sauren MPS beteiligt ist (Braun-Falco^{18,19}; Leonhardi¹⁰¹; Steigleder¹⁸⁶). Unter ihrem Einfluß werden z.B. die unter Hyaluronidasewirkung aus HA freiwerdenden Disaccharide zu Monosacchariden abgebaut (Braun-Falco^{18,19}; Leonhardi¹⁰¹; Steigleder¹⁸⁰) (s. auch S.10).

2) Verteilung der β -Glucuronidase in psoriatischer Epidermis

β -Glucuronidaseaktivität findet man in psoriatischer Epidermis in allen Zellen (Braun-Falco¹⁸). Im Stratum spinosum und basale ist die Aktivität im Vergleich zu normaler Epidermis nicht wesentlich erhöht, eine starke Erhöhung findet sich jedoch in der Zone direkt unter dem parakeratotischen Stratum corneum (Braun-Falco¹⁵). Aber auch in der parakeratotischen Hornschicht selbst ist β -Glucuronidaseaktivität nachweisbar (Braun-Falco^{19, 22}; Steigleder^{178, 180}).

II. UDPG PP und UDPG DH in normaler und psoriatischer Epidermis

Halprin und Okawara⁷¹ konnten bei ihren Untersuchungen verschiedener epidermaler Enzyme feststellen, daß die Enzyme Uridindiphosphoglucose-Pyrophosphorylase (UDPG PP) und Uridindiphosphoglucose-Dehydrogenase (UDPG DH) in psoriatischer Epidermis eine im Vergleich zu normaler erhöhte Aktivität aufweisen. Dies weist auf eine gesteigerte Synthese aktivierter Glucuronsäure und damit auch auf eine vermehrte Bildung von sauren MPS hin.

III. Saure Phosphatase

Obwohl die saure Phosphatase nicht in direktem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der MPS steht, soll dennoch hier kurz auf ihr Vorkommen und auf ihre Verteilung in normaler und psoriatischer Epidermis eingegangen werden, da von einigen Autoren die Vermutung geäußert wurde, daß die in den "membrane coating granules" enthaltene saure Phosphatase eine Alteration der epidermalen Interzellulärsubstanz bewirkt und damit die Desquamation der Hornzellen in Gang bringen soll (s. S. 54).

Im Zusammenhang mit dieser Hypothese soll nochmals auf die Befunde von Flesch und Esoda⁶⁰ hingewiesen werden. Die Verfasser

konnten aus Kallus und psoriatischen Schuppen eine Glycoproteolipid isolieren, das unter anderem auch Phosphat enthält (s. S. 26f.). Möglicherweise kann die saure Phosphatase das Phosphat aus dieser Substanz abspalten, was zu einer "Auflösung" des Komplexes führen könnte, aus der sich oben genannte Folgen ergeben.

1) Verteilung der sauren Phosphatase in normaler Epidermis

Saure Phosphatase-Aktivität findet man in normaler Epidermis im Stratum granulosum, intermedium und corneum (Eisen, Arndt u. Clark⁵²). Die höchste Aktivität des Enzyms ist in der Intermediärzone nachweisbar (Eisen, Arndt u. Clark⁵²). Im Stratum granulosum und intermedium ist die saure Phosphatase einmal im Cytoplasma der Zellen diffus verteilt, hauptsächlich aber in den Lysosomen enthalten (Braun-Falco u. Rupec^{26,27}; Olson u. Nordquist¹³⁰; Rupec¹⁵⁷). Auch die Keratohyalin granula enthalten das Enzym (Braun-Falco u. Rupec^{26,27}; Rupec¹⁵⁷). Im Stratum corneum kommt saure Phosphatase-Aktivität nur in dessen unteren Anteilen vor, wobei sie sowohl intra- als auch extrazellulär nachweisbar ist. Da im normalen Stratum corneum keine Lysosomen mehr vorhanden sind, ist die gesamte intrazelluläre saure Phosphatase fein im Cytoplasma verteilt (Braun-Falco u. Rupec²⁷; Rupec¹⁵⁷).

2) Verteilung der sauren Phosphatase in psoriatischer Epidermis

In den unteren Anteilen der psoriatischen Epidermis verhält sich die Aktivität der sauren Phosphatase ähnlich wie in normaler (Braun-Falco u. Rupec²⁷; Rupec¹⁵⁷). Die psoriatische Hornschicht dagegen weist, anders als normale, in ihrer ganzen Ausdehnung saure Phosphatase-Aktivität auf. Intrazellulär ist die saure Phosphatase in den in psoriatischer Hornschicht erhalten gebliebenen Lysosomen enthalten (Braun-Falco u. Rupec²⁷; Rupec¹⁵⁷). Extrazellulär ist in der psoriatischen Hornschicht sehr viel saure Phosphatase enthalten, was vielleicht Ausdruck einer vermehrten Durchlässigkeit der parakeratotischen Zellen ist (Braun-Falco u. Rupec²⁷; Rupec¹⁵⁷).

ZUSAMMENFASSUNG

1. Im Vergleich zu normaler Epidermis ist in der psoriatische eine erhöhte Aktivität der β -Glucuronidase nachweisbar, während sich in Bezug auf die Lokalisation der Enzymaktivität kein Unterschied feststellen ließ.

2. Die Aktivität der Enzyme UDPG PP und UDPG DH ist in psoriatischer Epidermis höher als in normaler.

3. Das Verhalten der Aktivität der sauren Phosphatase ist in den unteren Schichten der normalen und psoriatischen Epidermis nicht wesentlich verschieden. In psoriatischer Hornschicht ist jedoch extrazellulär vermehrte Aktivität dieses Enzyms nachweisbar.

I. ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE AN NORMALER EPIDERMIS UND SOLCHER BEI PSORIASIS VULGARIS

Elektronenmikroskopische Studien normaler und psoriatischer Epidermis ermöglichen es, Zellkomponenten, die direkt bei der Verhornung, interzellulären Adhäsion und Abschuppung beteiligt sind, lichtmikroskopisch jedoch nicht zur Darstellung kommen, sichtbar zu machen und geben damit weitere, genauere Hinweise auf die Lokalisation und Verteilung der an diesen Vorgängen beteiligten MPS und auf ihre morphologischen Veränderungen in psoriatischer Epidermis.

I. Orthologische Verhältnisse

1) "membrane coating granules"

Matoltsy¹¹² konnte in verhornenden Epithelien cytoplasmatische Granula beobachten, die offensichtlich bei der Bildung der interzellulären Zementsubstanz eine wichtige Rolle spielen. Diese Granula treten erstmalig in der Golgiregion - von der bekannt ist, daß sie in den Bindegewebsfibroblasten in Zusammenhang mit der Produktion von MPS steht (Bonneville, Weinslock u. Wilgram⁸) - der Zellen oberhalb des Stratum basale der Epidermis in Erscheinung (Matoltsy¹¹²). Ihre Bildung beginnt also früher als die von Keratohyalin (Matoltsy¹¹²; Matoltsy u. Parakal¹¹³; Odland¹²⁸). In der Literatur werden sie unterschiedlich als "membrane coating granules (= MCG)" (Hashimoto⁷³; Lever¹⁰³; Matoltsy¹¹²; Matoltsy u. Parakal¹¹³), Odlandkörper (Lever¹⁰³; Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵; Odland^{128,129}; Schreiner u. Wolff¹⁷⁶; Wolff u. Holubar¹⁹⁸) oder Keratinosomen (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵; Wilgram u. Canfield¹⁹⁶) bezeichnet. Sie haben eine durchschnittliche Größe von 100 A und enthalten im Inneren ihrer Lipoproteidmembran (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸) Lamellensysteme, die in ein hell erscheinendes homogenes Material eingebettet sind (Matoltsy¹¹²; Wilgram¹⁹⁵). Während der Differenzierung der Epidermiszellen wandern die MCG an die Zellperipherie; in den Zellen direkt unter dem Stratum

corneum verschmilzt ihre Membran mit der Plasmamembran und ihr Inhalt entleert sich in den Interzellularraum (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Matoltsy u. Parakal¹¹³; Wilgram u. Cantfield¹⁹⁶), zunächst ohne wesentliche Veränderung der lamellären Struktur (Matoltsy¹¹²; Schreiner u. Wolff¹⁷⁶; Wolff u. Holubar¹⁹⁸). Man findet daher anfangs noch ungeordnete oder parallel liegende Lamellenreste im Interzellularraum. Zwischen den vollständig verhornten Zellen sind aber diese Reststrukturen nicht mehr sichtbar (Brody³⁰; Wilgram und Cantfield¹⁹⁶), vielmehr sind die hier etwas erweiterten Zwischenzellräume mit einem amorphen Material gefüllt (Matoltsy¹¹²; Matoltsy u. Parakal¹¹³). Brody³³ konnte jedoch auch noch im Stratum corneum in den IZR membranähnliche Strukturen beobachten. Früher wurde vermutet, daß zwischen der Abgabe der MCG in den extrazellulären Raum und der deutlichen Verdickung der Plasmamembranen der epidermalen Zellen während ihrer Differenzierung ein Zusammenhang besteht (Matoltsy¹¹²; Matoltsy u. Parakal¹¹³; Wolff u. Holubar¹⁹⁸). Diese Auffassung hat sich aber als falsch erwiesen (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Hashimoto⁷³), denn es werden vereinzelt schon im oberen Stratum Malpighi und im unteren Stratum granulosum MCG in den Interzellularraum abgegeben, hier finden sich jedoch noch keine Verdickungen der Plasmamembranen.

Über die Funktion der MCG bzw. ihres Inhalts können bis jetzt noch keine genauen Aussagen gemacht werden. Ihre innere membranöse Struktur, die nur hochorganisierten Gebilden zukommt (Wilgram¹⁹⁵), läßt annehmen, daß sie zur Synthese einer oder mehrerer Substanzen befähigt sind, deren Natur zwar noch nicht bekannt ist, bei denen es sich aber möglicherweise um ein PS mit enger Beziehung zu dem PAS positiven, Diastase resistenten Material der epidermalen Interzellularräume handeln könnte (Hashimoto, Gross, Nelson u. Lever⁷⁴). Der Inhalt der MCG hat also evtl einen Einfluß auf die Kohäsion der Hornlagen und damit auf die Abschuppungsrate der Epidermis (Hashimoto, Gross, Nelson u. Lever⁷⁶; Wolff u. Holubar¹⁹⁸).

Der von Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵ durchgeführte PA-Ag-Test, der ein Verfahren zur Darstellung von MPS sein soll, ergab allerdings weder eine positive Reaktion in den MCG, noch in den

Interzellularräumen, die von Inhalt der MCG ausgefüllt sind. Aufgrund dieser Beobachtung sind die Verfasser der Meinung, daß die MCG kein MPS-Material enthalten, schließen aber nicht aus, daß diese Substanzen durch die Fixationsmethoden verloren gegangen sind.

Die von den MCG in den extrazellulären Raum abgegebenen Substanzen können aber möglicherweise auch bei der Transformation der Zellen des Stratum granulosum in inaktive Hornzellen mitwirken (Matoltsy u. Parakal¹¹³; Wilgram¹⁹⁵; Wilgram u. Caulfield¹⁹⁶), indem sie eine undurchdringliche Hülle um die Hornzellen bilden, die keinen Stoffaustausch zwischen Intra- und Extrazellularraum mehr zuläßt (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Hashimoto⁷³; Matoltsy¹¹²; Matoltsy u. Parakal¹¹³; Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵) und somit die Verminderung der metabolischen Aktivität der Zellen des Stratum corneum mitbedingt (Matoltsy u. Parakal¹¹³).

In diesem Zusammenhang erscheinen auch die Untersuchungen von Schreiner u. Wolff¹⁷⁶ erwähnenswert. Die Autoren konnten in der Epidermis eine abrupte Verminderung der Permeabilität des Interzellularraums von dem Moment ab feststellen, wo der Inhalt der MCG aus den Zellen abgegeben wird. Natürlich ist es möglich, daß allein durch die vermehrte Füllung des Interzellularraums eine rein mechanische Blockierung vorliegt, die Verfasser vermuten aber, daß eine in den MCG enthaltene saure Phosphatase die Alteration der interzellulären Zementsubstanz bewirkt.

In Übereinstimmung damit haben auch andere Untersucher (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Wolff u. Holubar¹⁹⁸) in den MCG und ihren extrazellulären Resten saure Phosphatase nachgewiesen, deren Anwesenheit den Abbau des interzellulären Kittmaterials in Gang bringen und so die Dequamation der Hornzellen veranlassen soll (Wolff u. Holubar¹⁹⁸).

2) Desmosomen

An der Kohäsion der epidermalen Zellen sind die Desmosomen, die als gerüstartige Gebilde die Interzellularspalten überbrücken

(Komura, Shimada u. Ofuji⁹³; Wolff u. Schreiner²⁰⁰), maßgeblich beteiligt (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Kligman⁹¹; Snell¹⁶⁵; Wettstein, Lagerholm u. Zeck¹⁹⁴; Zelickson^{202,204}).

Im Verlauf der normalen Differenzierung der Epidermiszellen und ihrer Wanderung in Richtung auf das Stratum corneum erfahren die Desmosomen strukturelle Veränderungen, die in den Schichten über dem Stratum germinativum und spinosum stattfinden (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Selby¹⁶²). In der Hornschicht stellen sich die Desmosomen als platten- oder scheibenförmige Gebilde dar (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Brody³³; Kligman⁹¹), die zwischen den Hornzellen liegen und hier oft größer sind als in den anderen Zellagen (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Kligman⁹¹; Zelickson^{203,204}). Die Bedeutung der strukturellen Veränderung der Desmosomen ist nicht genau bekannt, es besteht aber die Möglichkeit, daß sie ein Schritt zur Lösung der Zellen aus ihrem Verband ist, aus dem dann die Desquamation der Hornlagen resultiert (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Zelickson^{203,204}).

Die desmosomalen Umwandlungen können aber andererseits auch in Zusammenhang mit der starken Kohäsion des größten Teils der Hornschicht stehen (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Selby¹⁶²). Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ stützen diese Auffassung hauptsächlich auf die auffallende Ähnlichkeit der desmosomalen Platten mit den für Psoriasis vulgaris, bei der ja eine Retention der Hornlagen besteht, typischen interzellulären Ablagerungen (s. 2b), während Selby¹⁶² diese Möglichkeit auf folgende Weise begründet: nach seinen Beobachtungen finden die desmosomalen Veränderungen in erster Linie in Stratum lucidum statt. In Hautbezirken mit einer dicken Hornschicht ist dieses Stratum lucidum besonders ausgeprägt, die Umwandlung der Desmosomen bewirkt hier die Retention vieler "toter" Zellagen. In Abwesenheit des Stratum lucidum mit seinen desmosomalen Veränderungen kann diese Retention nicht stattfinden, diese Hautbezirke besitzen nur eine dünne Hornschicht.

Unbekannt ist bis heute noch, aus welchem Material die interzellulären, desmosomalen Platten bestehen. Rambourgh und Leblond¹⁴

konnten Kohlenhydrat-Reste in den Desmosomen nachweisen, und Rambourg, Neutra und Leblond¹⁴⁴ vermuten auf der Basis einer positiven Silber-Schiff-Reaktion, daß sie ein MPS enthalten und sind damit der gleichen Ansicht wie Selby¹⁶³, während Revel (in Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸) kein solches Material nachweisen konnte, in späteren Untersuchungen (Revel u. Goodennough¹⁴⁷) jedoch neuraminidase-empfindliche Gruppen in den Desmosomen enthalten fand.

3) "Surface coats"

Sehr viele in der Natur vorkommende Zelltypen tragen auf ihrer Oberfläche einen "Mantel", der aus GP und sauren MPS besteht, der jedoch kein Teil der Plasmamembran selbst ist, sondern eine mit ihr sehr eng verbundene Auflagerung (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵; Rambourg, Neutra u. Leblond¹⁴⁴).

Aus elektronenmikroskopischen Bildern geht hervor, daß sich morphologisch ähnliche Substanzen auch auf den Plasmamembranen der epidermalen Zellen befinden (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸).

Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵ konnten bei ihren Untersuchungen dieser "surface coats" mit einer modifizierten PAS-Technik, dem PA-Ag-Test, in den Oberflächensubstanzen PS nachweisen. Die meisten Epidermiszellen mit Ausnahme der Basalzellen reagieren an ihren Oberflächen positiv auf dieses Verfahren. Wenn zwei Zellmembranen dicht beieinander liegen, findet sich zwischen ihnen nur eine Schicht von Silberablagerungen, woraus zu entnehmen ist, daß die "surface coats" tatsächlich nur eine Auflagerung auf die Zellmembranen sind, wäre das nicht der Fall, so müßten zwei Reihen von Silbergranula zu beobachten sein (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Mercer, John u. Maibach¹¹⁵). Da die "surface coats" sich prinzipiell nur dort befinden, wo Zellmembranen in nahem Kontakt stehen, ist es wahrscheinlich, daß sie in irgendeiner Weise bei der Kohäsion des Zellverbandes beteiligt sind (Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵). In der Basalzellschicht

der Epidermis, wo die Interzellularspalten sehr weit sind und wie Kanäle erscheinen, reagieren die Zelloberflächen nicht mit PA-Ag, während in den oberen Lagen, wo die Zellen bis auf einige kanalartige Erweiterungen zwischen ihnen, nahe zusammenliegen, eine deutlich positive Reaktion auftritt. Die Zellen erhalten offenbar bei Verlassen des Stratum basale einen MPS-Mantel (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Komura, Shimada u. Ofuji⁹³; Matoltsy u. Parak⁴³). Obwohl der PA-Ag-Test nicht quantitativ ist, ist eine auffallende Zunahme von Silberablagerungen in Richtung auf die Hautoberfläche zu beobachten (Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵). In Übereinstimmung damit konnten andere Untersucher (Horstmann⁸¹; Selby¹⁶²) in der Epidermis eine allmähliche Verdichtung der interzellulären Substanzen in Richtung auf die Hautoberfläche feststellen. Die Differenzierung der epidermalen Zellen scheint also begleitet zu sein von einer Zunahme der "surface coats". Korrespondierend dazu findet sich eine Steigerung des Kohäsionsgrades innerhalb der Epidermis mit einem Maximum in den basalen Hornschichtanteilen, von wo aus dann eine Abnahme bis zur völligen Abstoßung der Zellen erfolgt (Kligman⁹¹).

Außer in den "surface coats" fanden Mercer, Jahn u. Maibach¹¹ gelegentlich auch intrazellulär in kleinen Bläschen Silberablagerungen. Diese Bläschen halten die Verfasser für Teile des Vesikulärapparates, in dem die PS synthetisiert werden. Zwischen den PA-Ag reaktiven "Zellmänteln" und den von anderen Autoren (Komura u. Ofuji⁹²; Komura, Shimada u. Ofuji⁹³) beschriebenen Auflagerungen, die sich mit Phosphorwolframsäure färben lassen, auf den Epidermiszellen besteht möglicherweise ein Zusammenhang. Ebenso scheinen auch die Substanzen auf den oberen Epidermiszellen, die sich mit Lanthan und Ruthenium-Rot darstellen lassen (Komura, Shimada u. Ofuji⁹³), irgendeine Verwandtschaft mit den "surface coats" zu besitzen. Mit Lanthan und Ruthenium-Rot gelingt es nämlich, die Interzellularräume sichtbar zu machen. Sie enthalten ein elektronendichtes Material, das sich an der Oberfläche der Zellen mantelartig verdickt, wobei auf den Hornzellen diese "Mäntel" dicker sind als auf den anderen Zellen (Komura, Shimada u. Ofuji⁹³). Der Lanthankomplex lagert sich vereinzelt auch intrazellulär in Bläschen ab (Komura,

Shimada u. Ofuji⁹³; Wolff u. Schreiner^{199,200}). Nach Luft¹⁰⁸ und Komura, Shimada u. Ofuji⁹³ ist Ruthenium-Rot durch eine fast spezifische Affinität für perizelluläre PS-Hüllen ("Glycocalyx") gekennzeichnet und soll mit sauren MPS reagieren. Die Epidermiszellen tragen also offenbar auf ihren Plasmamembranen "Mäntel" aus diesen Substanzen, die durch Aneinanderlagern die Interzellularräume erfüllen und vermutlich dem interzellulären Zement entsprechen (Komura, Shimada u. Ofuji⁹³; Wolff u. Schreiner²⁰⁰).

Aus allen elektronenmikroskopischen Befunden geht deutlich hervor, daß die Zellen des Stratum corneum fester aneinander gebunden sind als die übrigen. Diese Beobachtungen stehen in großem Gegensatz zu den bio- und histochemischen Untersuchungsergebnissen, die keinen Beweis für das Vorhandensein beachtenswerter Mengen an Mucopolysacchariden, die ja die epidermale Zementsubstanz darstellen sollen, in der normalen Hornschicht erbrachten; es erscheint deshalb möglich, daß die Mucopolysaccharide im Stratum corneum vielleicht in einer veränderten, histochemisch nicht erkennbaren Form vorliegen (Kligman⁹¹).

II. Verhältnisse bei Psoriasis vulgaris

1) "Membrane Coating Granules"

Die MCG (Keratinosomen, Odlandkörper) zeigen in psoriatischer Epidermis nach Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ und Mercer und Maibach¹¹⁶ im Vergleich zu normaler keine Veränderungen und lassen sich auch hier nicht mit PA-Ag darstellen. Hashimoto u. Lever⁷⁵ dagegen konnten feststellen, daß einmal ihre Anzahl in Stratum spinosum und granulosum erhöht und zum anderen ihr Austritt aus den Zellen behindert ist. Diese Befunde kommen nach Ansicht des Verfassers durch die überschnelle Bildung und Wanderung der Epidermiszellen bei Psoriasis vulgaris zustande.

2) Desmosomen und ihre Beziehung zu den für
Psoriasis vulgaris typischen interzellulären
Ablagerungen

Die Struktur der Desmosomen, ihr Färbeverhalten und ihre strukturellen Veränderungen während der Zelldifferenzierung entsprechen in psoriatischer Epidermis den normalen Verhältnissen (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Mercer u. Maibach¹¹⁶). Mercer u. Maibach¹¹⁶ konnten beobachten, daß die an sich unveränderten Desmosomen bei Psoriasis vulgaris in charakteristischer Weise an den Enden langer, dünner Filamente erscheinen, die die Interzellularspalten überbrücken. (Auf die Bedeutung dieser Stränge wird auf S.57 näher eingegangen)

Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ fanden bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen der psoriatisch veränderten Epidermis homogene, bzw. feingranulierte interzelluläre Ablagerungen, die sie als ganz spezifisch für diese Erkrankung ansehen. Diese Ablagerungen, denen vermutlich Zementfunktion zukommt, treten in Flecken oder Plaques auf, die unregelmäßig verteilt sind (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸). Zwischen den Hornlagen sind sie recht kompakt und von mittlerer Dichte, vereinzelt sind sie sogar so dick wie die Hornzellen selbst. An der Verbindung des Stratum corneum mit der Intermediärzone und zwischen den Zellagen des Stratum intermedium sind sie dagegen weniger dicht und kompakt. Wie bereits erwähnt sind Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ der Ansicht, daß die Desmosomen nicht, wie allgemein angenommen wird, durch ihre Veränderungen, die sie in den oberen Epidermisschichten erfahren, die Abschuppung der Hornzellen mitbedingen, sondern, daß sie - im Gegenteil - für die vermehrte Kohäsion der unteren Hornschichtanteile verantwortlich sind. Diese Vermutung stützen die Verfasser hauptsächlich auf die Beobachtungen, die sie in psoriatischer Epidermis gemacht haben. Es findet sich nämlich eine Beziehung zwischen den interzellulären, desmosomalen Platten und den für Psoriasis typischen Ablagerungen und zwar in der Weise, daß die desmosomalen Platten manchmal mit den oben erwähnten Ablagerungen zusammenhängen und ihnen strukturell sehr ähnlich sind. Den Autoren

erscheint es deshalb durchaus möglich, daß es sich bei diesen beiden Gebilden um ein und dieselbe Substanz handelt. In den unteren Lagen des Stratum corneum ist die Adhäsion der Zellen sehr groß, hier sind sowohl die desmosomalen Ablagerungen, wie auch die psoriasisspezifischen Ablagerungen zahlreich. Es liegt daher nahe, sie als eine Art Kittsubstanz zu betrachten. Die Ursache dieser interzellulären Ablagerungen könnte darin liegen, daß in psoriatischer Epidermis die Zementsubstanz in so großen Mengen produziert wird - wofür ja auch die Hypertrophie der Golgiregionen der unteren Epidermiszellen spricht - oder vermindert abgebaut wird, daß nicht das gesamte Material - wie in normaler Epidermis - in die desmosomalen Platten inkorporiert werden kann und sich deshalb außerhalb dieser Strukturen in den IZR ablagert (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸).

Andererseits kann auch eine Verminderung der Anzahl der Desmosomen, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben wird (Brody³⁰; Lagerholm⁹⁸; Wettstein, Lagerholm u. Zeck¹⁹⁴), die Entstehung solcher interzellulären Ablagerungen bedingen. Außer Brody^{30,31,33}), der im Stratum corneum der psoriatisch veränderten Epidermis vermehrt homogenes Material in den IZR, das sich jedoch in seiner chemischen Zusammensetzung von dem normalerweise vorkommenden unterscheidet (Brody³³) beobachten konnte, hat aber keiner der oben genannten Verfasser vergleichbare interzelluläre Ablagerungen entdeckt.

Da Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ bei ihren Untersuchungen keinen Anhaltspunkt für die Existenz eines enzymatischen Abbaus der von ihnen beobachteten Ablagerungen finden konnten, halten sie diese Strukturen für die Ursache der vermehrten Adhäsion der psoriatischen Schuppen und sehen in ihnen die Manifestation einer pathologischen Veränderung bei Psoriasis vulgaris.

3) "Surface Coats" und Interzellularräume

Die elektronenmikroskopischen Befunde an psoriatischer Epidermis weisen in Bezug auf die "surface coats" beträchtliche Differenzen auf. Im Gegensatz zu normaler Epidermis reagieren in psoriatischer die Membranen der Zellen über dem Stratum basale und unter der Hornschicht negativ oder nur schwach auf den von Mercer u. Maibach¹¹⁶ durchgeführten PA-Ag-Test. Eine positive Reaktion trat nur an den Desmosomen auf, so daß die interzellulären Kontakte als eine unterbrochene Linie erscheinen. Im Stratum corneum verhalten sich die Plasmamembranen dem PA-Ag-Test gegenüber nicht nur so wie in normaler Hornschicht, sondern ergeben sogar einen noch stärkeren Reaktionsausfall (Mercer u. Maibach¹¹⁶). Da die "surface coats" im Zusammenhang mit der zellulären Adhäsion stehen, ist die negative Reaktion der Zelloberflächen der unteren Epidermisschichten verbunden mit einem mangelhaften Zusammenhalt des Zellverbandes (Mercer u. Maibach¹¹⁶; Wettstein, Lagerholm u. Zeck¹⁹⁴), der ja nur noch von den Desmosomen aufrecht erhalten wird (Mercer u. Maibach¹¹⁶). Nach Ansicht von Mercer u. Maibach¹¹⁶ kommt dieses elektronenmikroskopische Bild dadurch zustande, daß bei Psoriasis vulgaris ein Defekt in der Bildung oder der Sekretion dieser "surface coats" vorliegt. Die Tatsache, daß die "surface coats" im Stratum corneum vorhanden sind, spricht dafür, daß die Zellen zwar zur Produktion des "coat"-Materials in der Lage sind, der Produktionsvorgang aber offensichtlich verlangsamt ist. Hierzu addiert sich noch die erhöhte Zellteilungsrate bei Psoriasis vulgaris, so daß die Abgabe des verlangsamt gebildeten Materials sozusagen "zu spät" erfolgt und deshalb das ganze Material erst in der Hornschicht zu finden ist, was auch den verstärkten Reaktionsausfall auf PA-Ag in dieser Epidermislage erklären würde.

Das Fehlen der "Surface coats" kann aber auch auf folgende Weise zustande kommen: wie schon erwähnt, treten die Desmosomen in psoriatischer Epidermis in typischer Weise an den Enden von langen, dünnen Fortsätzen, die die Interzellularspalten überbrücken, auf (Mercer u. Maibach¹¹⁶). Diese Filamente sind mit

PA-Ag darstellbar, d.h. sie bestehen möglicherweise aus demselben Material wie die "surface coats". Da diese Stränge dort auftreten, wo die Zellmäntel fehlen, ist es möglich, daß sie mit diesen identisch sind, aus noch unbekannten Gründen aber nicht den Plasmamembranen anhaften könnten und infolgedessen frei im IZR liegen (Mercer u. Maibach¹¹⁶). Offen bleibt allerdings, welcher Mechanismus das plötzliche Anhaften in der Hornschicht bewirkt.

Da die "surface coats" Einfluß auf die Weite der Interzellularspalten haben (Komura u. Ofuji⁹²; Mercer u. Maibach¹¹⁶; Wettstein, Lagerholm u. Zeck¹⁹⁴), könnte ihr Fehlen die Ursache für die bei Psoriasis vulgaris auffallende Erweiterung der Zellzwischenräume sein (Brody³⁰; Lagerholm⁹⁸; Mercer u. Maibach¹¹⁶) und somit indirekt die erhöhte Zellteilungsrate bedingen, da die weiten, interzellulären Kanäle einen vermehrten Metabolitenfluß gestatten (Mercer u. Maibach¹¹⁶). Ebenso wahrscheinlich ist aber auch, daß sich die Basalzellen aus anderen sehr schnell teilen und das Fehlen der "surface coats" und die damit verbundene Erweiterung der IZR nur ein sekundärer Effekt sind (Mercer u. Maibach¹¹⁶).

Völlig andere Beobachtungen in Bezug auf die "surface coats" wurden von Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ gemacht. Die Autoren sahen auf der Oberfläche der Zellen des Stratum spinosum und intermedium deutlich die "surface coats". Von den "surface coats" ausgehend zogen sich Stränge durch die IZR, die vielleicht vergleichbar sind mit den von Mercer u. Maibach¹¹⁶ beobachteten PA-Ag positiven Filamenten. Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ konnten ferner feststellen, daß die "surface coats" nicht mehr sichtbar sind, sobald die für Psoriasis typischen interzellulären Ablagerungen (s. S. 56f.) auftreten. Die "surface coats" sind also in diesen Epidermisschichten entweder nicht mehr vorhanden, oder aber verdeckt und damit nicht mehr unterscheidbar von einem anderen interzellulären Material (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸).

Im Stratum spinosum psoriatischer Epidermis konnte weiterhin das regelmäßige und häufige Auftreten "großer" (750 µm),

intracytoplasmatischer Vesikel, deren Membran auf der Innenseite ein filamentöses Material, das den "surface coats" der Plasmamembranen gleicht, trägt, beobachtet werden (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸). Der Entstehungsmodus dieser Bläschen ist noch nicht geklärt. Die nahe an der Zellperipherie liegenden können evtl. durch Invagination der Zellmembranen entstanden sein, für die anderen, tiefer im Cytoplasma gelegenen Vesikel, ist diese Abstammung jedoch sehr unwahrscheinlich (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸). Aus den Beobachtungen von Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸ geht allerdings nicht hervor, ob die Vesikel Ausdruck einer pathologischen Veränderung bei Psoriasis vulgaris sind. Möglicherweise kommen ähnlich Strukturen auch in normaler Epidermis vor. Rupec und Braun-Falco¹⁵⁸ fanden im Stratum spinosum und granulosum der normalen Epidermis cytoplasmatische Vesikel, die durch Invagination der Zellmembranen entstanden sein sollen. Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben: Zelickson²⁰² beschreibt das Auftreten dickwandiger Bläschen in den oberen Lagen des Stratum spinosum der normalen Epidermis, Schreiner u. Wolff¹⁷⁶ entdeckten in unveränderten Epidermiszellen nukleolusnahe Vesikel, die weder dem Golgikomplex noch dem endoplasmatischen Retikulum zuzuordnen sind.

In gleicher Weise können auch die von Mercer, Jahn u. Maibach¹¹⁵ beobachteten intrazellulären Ablagerungen von Silbergranula und die Anwesenheit des Lanthankomplexes in intracytoplasmatischen Vesikel (Komura, Shimada u. Ofuji⁹³; Noda¹²⁷; Wolff u. Schreiner²⁰⁰) als Hinweis dafür gesehen werden, daß die sogenannten "großen" Bläschen auch in normaler Epidermis vorkommen und keine typische Struktur der psoriatisch veränderten Haut sind.

III. Die normale und die psoriatische Hautoberfläche im Rasterelektronenmikroskop

Bei ihren Betrachtungen der normalen und psoriatischen Hautoberfläche im Rasterelektronenmikroskop konnten Orfanos,

Christenhusz u. Mahrle¹³¹ beobachten, daß die psoriatischen Hornzellamellen, anders als die normalen, relativ locker aufeinanderliegen und sich leicht voneinander ablösen. Die psoriatischen Hornzellen sind härter und weniger elastisch als normale und werden infolgedessen nicht einzeln oder als kleiner Zellverband abgeschilfert, sondern in Form von mehreren Hornlagen umfassenden Schuppen abgesprengt. Die Oberfläche der psoriatischen Hornzellen entspricht mit ihren zahlreichen Zotten und Einsenkungen der Oberfläche unverhornter Keratinocyten, was Orfanos, Christenhusz u. Mahrle¹³¹ als Ausdruck gesteigerter Stoffwechselvorgänge bei Psoriasis vulgaris ansehen. Ähnliche Veränderungen der Oberflächenstruktur konnten die Verfasser auch an den Cutikulazellen der Haare innerhalb psoriatischer Efflorescenzen beobachten (Orfanos, Mahrle u. Christenhusz¹³²).

Die Autoren vermuten, daß aufgrund eines mangelhaften interzellulären Kontaktes in der psoriatischen Epidermis das Reliefbild der psoriatischen Hautoberfläche nicht geglättet werden kann, oder aber, daß die stark aufgerauhte Oberfläche der Zellen als rein mechanische Verankerung in der psoriatisch veränderten Hornschicht dient. Diese Äußerungen stehen im Gegensatz zu der mehrfach erwähnten Ansicht anderer Verfasser, daß die in psoriatisch veränderter Hornschicht vermehrt vorliegenden interzellulären Kittsubstanzen die erhöhte Kohäsion der Hornzellen und damit die Schuppenbildung bedingen.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Normale Epidermis

1. In normaler Epidermis finden sich in den unteren Schichten intracytoplasmatische Granula (MCG), die während der Differenzierung der Epidermiszellen an die Zellperipherie wandern und deren Inhalt sich schließlich in die Interzellularräume entleert. Über die Funktion der MCG und über die

Zusammensetzung ihres Inhalts herrscht noch weitgehend Unklarheit. Es wird vermutet, daß sie in Beziehung zu dem aus Mucopolysaccharidmaterial bestehenden epidermalen interzellulären Substanzen stehen, es ist aber bisher noch nicht gelungen, Mucopolysaccharide in den MCG nachzuweisen. Von anderer Seite wird vermutet, daß die in den MCG nachgewiesene saure Phosphatase eine Alteration der epidermalen Kittsubstanz bewirken soll und somit einen Einfluß auf die Abschuppung der Hornzellen haben soll.

2. Im Verlauf der epidermalen Differenzierung erfahren die Desmosomen, die wesentlich an der Zellkohäsion beteiligt sind, strukturelle Veränderungen, über deren Bedeutung unterschiedliche Auffassungen bestehen. Einmal wird vermutet, daß diese Veränderungen in Zusammenhang mit der Lockerung des Zellverbandes stehen, woraus dann die Desquamation der Hornzellen resultiert, zum anderen können diese Veränderungen auch mit der erhöhten Kohäsion in normalen Stratum corneum in Verbindung stehen. Eine positive Silber-Schiff-Reaktion läßt darauf schließen, daß die Desmosomen Mucopolysaccharide enthalten.

3. Auf den Epidermiszellen oberhalb des Stratum basale befinden sich auf den Plasmamembranen sogenannte, aus Mucopolysacchariden bestehende "surface coats", deren Dichte in Richtung auf die Hautoberfläche zunimmt und die mit dem Zusammenhalt des Zellverbandes in Beziehung stehen.

II. Epidermis bei Psoriasis vulgaris

1. Einige Autoren konnten bezüglich der MCG zwischen normaler und psoriatischer Epidermis keinen Unterschied feststellen, während andere von einer Verminderung ihrer Anzahl und von einer Behinderung ihres Austritts aus den Zellen berichten.

2. In psoriatischer Epidermis sind interzelluläre Ablagerungen beobachtet worden, die aus ähnlichem oder gleichem Material bestehen wie die Desmosomen. Die Ursache dieser Ablagerungen,

die für Psoriasis vulgaris spezifisch sein sollen, kann einmal darin liegen, daß das Material, das normalerweise in den Desmosomen deponiert wird, in zu großen Mengen synthetisiert werden, andererseits ist es aber auch möglich, daß die von einigen Autoren beobachtete Verminderung der Anzahl der Desmosomen diese Ablagerungen bedingt.

3. Bezüglich der "surface coats" weisen die Befunden elektronenmikroskopischer Untersuchungen beträchtliche Differenzen auf. Mercer beschreibt ein Fehlen dieser Strukturen in den unteren Schichten der psoriatischen Epidermis, in psoriatisch veränderter Hornschicht dagegen sollen sie vermehrt vorhanden sein. Als Ursache dafür kommt nach Ansicht des Verfassers einmal eine verzögerte Bildung der "surface coats" in Frage, er hält es aber auch für möglich, daß die "surface coats" zwar vorhanden sind, aber aus unbekannten Gründen nicht den Plasmamembranen anhaften. Die Störung der "surface coats" sollen einen Einfluß auf die Weite der Interzellularräume haben. Andere Untersucher stellten fest, daß in psoriatischer Epidermis die "surface coats" in den unteren Schichten deutlich erkennbar sind, sich aber nicht mehr darstellen, wenn die psoriasis-spezifischen interzellulären Ablagerungen auftreten. In den Zellen des Stratum spinosum der psoriatischen Epidermis finden sich intracytoplasmatische Granula, die auf ihrer Innenseite ein den "surface coats" der Plasmamembranen entsprechendes Material tragen. Der Entstehungsmodus dieser Bläschen ist noch unklar, wahrscheinlich sind sie aber nicht Ausdruck einer pathologischen Veränderung bei Psoriasis vulgaris, da vergleichbare Gebilde auch in normaler Epidermis beobachtet worden sind.

III. Normale und psoriatische Hautoberfläche im Rasterelektronenmikroskop

Im Rasterelektronenmikroskop zeigte sich ein deutlicher Unterschied der normalen und psoriatischen Hautoberfläche. Die Oberflächenstruktur der psoriatischen Hornzellen entspricht der unverhornter Keratinozyten.

K. DIE NORMALE UND PSORIATISCHE VERHORNUUNG

I. Normale Verhornung

Die Hornschicht ist das Ergebnis zweier Vorgänge (Braun-Falco²²):

1. Differenzierung, d.h. Abbau der zellulären Bestandteile (Cytoplasma, Kern) unter Bildung des Nicht-Keratinanteils der Hornschicht (Selby¹⁶²). Diese Differenzierung erfolgt in der Übergangszone zwischen Stratum granulosum und corneum, dem Stratum intermedium. Hier finden sich einige Zellen, die noch Kerne enthalten, das Stratum intermedium ist also physiologischerweise parakeratotisch (Braun-Falco²²).

2. Keratinisierung, d.h. Konsolidation der fibrösen Vorstufen des Keratins unter Beteiligung der Keratohyalingranula (und Lipide) zu wasserlöslichem Keratin (Braun-Falco²²).

Die Epidermiszellen bilden das Keratin aus verschiedenen Vorstufen, nämlich den Tonofilamenten, den Desmosomen und dem Keratohyalin (Lever¹⁰³; Matoltzy¹¹¹; Odland¹²⁹; Scott¹⁶¹; Selby¹⁶²; Wilgram u. Caulfield¹⁹⁶; Zelickson²⁰³), der vierte strukturelle Faktor wird nach Wilgram u. Caulfield¹⁹⁶ von den Keratinosomen dargestellt, wobei man jedoch die Art ihrer Beteiligung bei der Keratinbildung noch nicht in allen Einzelheiten kennt.

Die Tonofilamente, von Selby¹⁶² auch Präkeratin genannt, werden im Cytoplasma der Basalzellen gebildet (Odland¹²⁹; Selby¹⁶²; Tickner¹⁸⁹; Zelickson^{202; 203}) und verlaufen hier senkrecht zur Hautoberfläche (Zelickson^{202, 203}). Im Stratum spinosum werden 5-10 dieser Filamente zu Bündeln, den Tonofibrillen, aggregiert (Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Horstmann⁸¹; Odland¹²⁹; Rothberg¹⁵⁵; Selby¹⁶²; Tickner¹⁸⁹), die sich konzentrisch um den Kern lagern (Lever¹⁰³; Rothberg¹⁵⁵). Die Tonofibrillen entsprechen dem "Protein A" (Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Tickner¹⁸⁹) (s. S. 35).

Im Stratum granulosum tritt in den Zwischenräumen des Netzes der Tonofibrillen stark osmiophiles, d.h. schwefelhaltiges Keratohyalin auf (Fukuyana, Buxman u. Ebstein⁶⁶; Horstmann⁸¹; Lagerholm⁹⁸; Odland¹²⁹), das sich entlang der jetzt parallel zur Hautoberfläche verlaufenden Fasern (Zelickson^{202,203}) verteilt (Lagerholm⁹⁸; Roth u. Clark¹⁵⁴). Die granuliert Struktur des Keratohyalins ist beim Übergang der Zellen ins Stratum corneum plötzlich nicht mehr wahrnehmbar (Horstman⁸¹), das Material der Keratohyalin granula bildet jetzt eine kontinuierliche, 80 Å dicke (Tickner¹⁸⁹) Hülle um die Tonofilamentbündel (Lagerholm⁹⁸; Lever¹⁰³; Roth u. Clark¹⁵⁴; Zelickson^{202,203}).

Der Faseranteil des Keratins enthält wenig Schwefel (er ist nicht osmiophil), wohingegen die Matrix, die offensichtlich vom Keratohyalin abstammt und als Zementsubstanz die Tonofibrillen zusammenhält, sehr schwefelreich (osmiophil) ist (Scott¹⁶¹; Zelickson²⁰³). Dieses osmiophile Material hält Scott¹⁶¹ für ein Mucoproteid.

Die endgültige Struktur der Hornschicht besteht also aus Fibrillen, die durch ein elektronenoptisch dichtes Material zusammengehalten werden (Fukuyana, Buxman u. Ebstein⁶⁶; Matoltz¹¹¹; Zelickson²⁰³). Durch Dehydration wird im Stratum corneum das Keratinmuster gebildet, wobei ein successiver Verlust der osmiophilen Eigenschaften des unstrukturierten Materials stattfindet (Lagerholm⁹⁸).

II. Rolle der epidermalen Mucopolysaccharide bei der normalen Verhornung

Die epidermalen MPS stehen offensichtlich mit der Verhornung in Zusammenhang, da sie während dieses Vorgangs größtenteils in der keratogenen Zone soweit abgebaut werden (Braun-Falco²⁰; Flesch u. Esoda^{59,60,61,62}; Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Kligman⁹¹; Roe¹⁴⁸; Roe u. Esoda¹⁵¹; Steigleder u. Weatley¹⁸⁴; Weber u. Braun-Falco¹⁹³), daß nur noch ihre Bausteine (Braun-Falco^{20,22}; Flesch u. Esoda⁶¹; Roe u. Esoda¹⁵¹) oder gar keine

Reste von ihnen (Kligman⁹¹; Roe¹⁴⁸) im vollentwickelten Stratum corneum nachweisbar sind. Ihre genaue Funktion bei der epidermalen Differenzierung ist zwar noch nicht vollständig geklärt (Flesch u. Esoda⁵⁹), aus Befunden bei Alopecie konnte Flesch⁵⁷ aber schließen, daß die MPS essentiell sind für die Synthese von Keratin, wobei den sulfatierten MPS hierbei die Hauptfunktion zukommt (Roe¹⁴⁹). Nach Sylven (in Roe¹⁴⁹) sind saure MPS als labile, schwefeltragende Verbindungen anzusehen, deren Sulfatester eine Rolle spielen beim Nachschub schwefelhaltiger Bestandteile für die Verhornung. Das estersulfattragende MPS wird hydrolysiert, das Sulfat dann zu Sulfid reduziert und der Schwefel in das Keratinmolekül eingebaut (Roe¹⁵⁰). Dem entgegen steht die Ansicht von Scott¹⁶¹, nach der in normaler Epidermis das in den MPS in anorganischer Form vorliegende Sulfat nicht direkt verwendet werden kann, sondern nur als Schwefelquelle für Methionin und Cystin dient.

Ein Teil der in der Epidermis produzierten sauren (Gram positiven) MPS wird um oder in den Keratohyalin granula abgelagert (Roe u. Esoda¹⁵¹; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²), deren Material die Tonofibrillen bedeckt (Flesch u. Esoda^{59,60}; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²). In dieser sulfatreichen (osmiophilen) Matrix liegen die MPS als größere Komplexe vor (Braun-Falco²⁰; Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Scott¹⁶¹), und zwar als Lipo-MPS-Verbindung (Braun-Falco²⁰; Scott¹⁶¹) oder als Glycolipoproteid (Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³). Sie bilden eine Zementsubstanz um die fibrösen Keratinanteile (Flesch u. Esoda⁵⁹), deren Abbau in den oberen Lagen des Stratum corneum die Desquamation der Hornlagen erlaubt (Flesch u. Esoda^{61,62}; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²). Steigleder¹⁸⁰ schreibt den sauren und neutralen MPS eine andere Funktion bei der Verhornung zu: die sauren steuern die Aktivität von Enzymen, wenn diese von der Anwesenheit ionisierter Metalle abhängig ist, da sie Elektrolyte binden. Die neutralen MPS stellen, an Eiweiß oder Fette gebunden, die Kittsubstanz der Hornschicht dar und bestimmen so ihre Architektur. Durch enzymatischen Abbau dieser Substanzen kommt das Abschuppen der Hornlagen zustande (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁶; Steigleder¹⁸⁰).

III. Verhornung bei Psoriasis vulgaris

Bei Psoriasis vulgaris ist die Verhornung inkomplett (Roe¹⁴⁸), eine endgültige Differenzierung der Epidermiszellen kommt nicht zustande, die Hornschicht ist parakeratotisch (Braun-Falco²²). Die Anzahl der Tonofilamente ist reduziert (Brody³⁰; Hashimoto u. Lever⁷⁵; Lagerholm⁹⁸; Lever¹⁰³; Wettstein, Lagerholm u. Zedde¹⁹⁴) und im Stratum spinosum fehlt die Aggregation der Filamente zu größeren Bündeln (Brody^{30,32}; Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Lever¹⁰³; Tickner¹⁸⁹) und ihre konzentrische Anordnung um den Kern (Rothberg¹⁵⁵).

Die Tonofilamente, von Roe¹⁴⁸ als "Protein A" bezeichnet, wandeln sich nicht in reifes Keratin um (Roe¹⁴⁸). In Abwesenheit von Keratohyalin, das in psoriatisch veränderter Epidermis nicht gebildet wird (Hashimoto u. Lever⁷⁵; Steigleder¹⁸¹), entsteht im Stratum corneum eine abnorme Hornsubstanz, auch Parakeratin genannt (Lagerholm⁹⁸), die aus den unvollständig aggregierten Tonofilamenten (Lever¹⁰³; Tickner¹⁸⁹) und einem homogenen Material unbekannten Ursprungs besteht (Brody^{30,31,32}; Lagerholm⁹⁸). Dieses homogene Material, das bis in die obersten Lagen der Hornschicht schwefelhaltig (osmiophil) bleibt (Lagerholm⁹⁸), ist vielleicht die morphologische Basis der erhöhten Kohäsion der Hornlagen (Brody³¹).

IV. Rolle der Mucopolysaccharide bei psoriatischer Verhornung

In der parakeratotischen Hornschicht bei Psoriasis vulgaris liegen die epidermalen sauren und neutralen MPS anders als im normalen Stratum corneum unverändert vor (Achten¹; Braun-Falco^{19,20}; Flesch u. Esoda⁶²; Kligman⁹¹; Roe u. Esoda¹⁵¹; Scott¹⁶¹; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴), d.h. ihr Abbau ist unvollständig (Bonneville, Weinstock u. Wilgram⁸; Flesch u. Esoda^{59,60,61,61}; Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Roe¹⁴⁹; Roe u. Esoda¹⁵¹; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²) und die psoriatischen Schuppen enthalten infolgedessen einen MPS-Komplex (Flesch⁵⁷; Flesch u.

Esoda⁶¹; Steigleder u. Weakley¹⁸⁴).

Offenbar scheint das Fehlen der keratohyalinhaltigen Zellschicht in psoriatischer Epidermis einen Einfluß auf die Persistenz der MPS zu haben, denn im Stratum corneum sind diese Substanzen nur dann vermehrt und in unveränderter Form vorhanden, wenn diese Zellschicht abwesend ist (Braun-Falco^{12,13,19}; Weber u. Braun-Falco¹⁹³).

Flesch u. Esoda^{59,60} konnten feststellen, daß die MPS der psoriatischen Schuppen sich histo-chemisch ebenso verhalten wie die, die normalerweise in den Keratohyalin granula zu finden sind. Sie vermuten deshalb, daß die Substanzen die normalerweise in die Keratohyalin granula eingebaut werden, infolge des Fehlens dieser Strukturen in der parakeratotischen Hornschicht deponiert werden, wo sie zumindest teilweise für die Kohäsion und Adhärenz der Hornschuppen verantwortlich sind. Der unvollständige Ab- oder Umbau des Zementmaterials zwischen den Faseranteilen des Parakeratins erschwert die Desquamation der Hornschicht und führt damit zur Bildung der Psoriasis schuppen (Flesch u. Esoda^{59,60,61}; Flesch, Hodgson u. Esoda⁶³; Roe u. Esoda¹⁵¹; Roe, Flesch u. Esoda¹⁵²; Weber u. Braun-Falco¹⁹³). Die Kohärenz der Schuppen ist nach Flesch u. Esoda⁶¹ eine Funktion des Polymerisationsgrades der MPS, liegen sie in depolymerisierter Form vor, so resultiert daraus eine normale Abschuppungsrate.

Für die Persistenz der MPS in psoriatischer Hornschicht gibt es zwei mögliche Ursachen: einmal könnte ein normalerweise nicht vorkommendes MPS vorliegen, das von den vorhandenen Enzymen nicht angegriffen werden kann, zum anderen kann aber auch aufgrund eines enzymatischen Defektes der Abbau der normalen epidermalen MPS gestört sein (Flesch u. Esoda^{61,62}). Roe¹⁴⁸ und Cotton u. Mier⁴¹ sehen in der Gegenwart eines intrazellulären GP ("Protein A") in parakeratotischen Schuppen die Ursache für die bei Psoriasis vulgaris behinderte Reifung des Keratins und fehlende Aggregation der Tonofilamente. Der Grund für die Anwesenheit dieses GP, die evtl. mit einer erhöhten Hornbildungsrate verknüpft ist (Roe¹⁴⁹) ist nicht bekannt, kann aber möglicherweise in einem Fehler des Enzymsystems liegen, das normalerweise den Abbau dieser Substanz katalysiert. Roe¹⁴⁹ vertritt

außerdem die Ansicht, daß in psoriatischer Epidermis eine abnorme Stoffwechselsituation vorliegt, die sich darin äußert, daß labiler Schwefel nicht in das Keratinmolekül inkorporiert werden kann und die Hornbildung deshalb auf der Stufe eines nicht sulfonierten Präkeratins stockt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei der normalen Verhornung bilden die Epidermiszellen Keratin aus verschiedenen Vorstufen. Während der Differenzierung der Epidermis werden die Tonofilamente zu größeren Bündeln, den Tonofibrillen, zusammengefaßt. Der Zusammenhalt der Tonofibrillen wird von dem in den Keratohyalin granula enthaltenen Material vermittelt. Im vollentwickelten Stratum corneum finden sich die Fibrillen, die durch ein elektronenoptisch dichtes Material zusammengehalten werden.

2. Die epidermalen Mucopolysaccharide werden bei der normalen Verhornung abgebaut, sie sind im Stratum corneum entweder nicht mehr oder nur noch als Bausteine vorhanden. Die Mucopolysaccharide spielen bei der Verhornung für den Nachschub schwefelhaltiger Verbindungen zum Einbau in Keratin eine wichtige Rolle und bilden die Keratinmatrix.

3. Anders als bei normaler Verhornung kommt bei der psoriatichen Verhornungsstörung eine vollständige Differenzierung der Zellen nicht zustande. Die Aggregation der Tonofilament zu größeren Bündeln fehlt. In Abwesenheit von Keratohyalin entsteht eine abnorme Hornsubstanz, auch Parakeratin genannt.

4. Das Persistieren der Mucopolysaccharide in der parakeratotischen Hornschicht bei Psoriasis vulgaris bedingt wahrscheinlich die vermehrte Kohäsion und Adhärenz der Hornschuppen.

L. EINFLUSS VON VITAMIN A UND CORTICOSTEROIDEN AUF DIE EPIDERMALLEN MPS

I. Vitamin A-Effekt auf die Epidermiszellen

Unter Vitamin A-Einwirkung ist der Stoffwechsel der Epidermis stark erhöht, wobei sich aber keine Zunahme der normalerweise produzierten Keratinbausteine (Tonofilamente, Desmosomen, Keratohyalin und Keratinosomen) feststellen läßt, sondern im Gegenteil eine starke Verminderung oder sogar völliges Fehlen dieser Strukturen zu beobachten ist (Fell⁵⁶; Wolff, Christophers u. Braun-Falco¹⁹⁷). Es entwickelt sich eine mit der Dauer der Vitamin A-Behandlung und der Höhe der Dosierung zunehmende Parakeratose und Acanthose (Wolff, Christophers u. Braun-Falco¹⁹⁷). Statt Keratin tritt in den Epidermiszellen in unterschiedlich großen, membranumgebenen Bläschen und in den erweiterten Interzellularräumen ein mäßig elektronendichtes, homogenes Material auf, das mit der Perjud-Silbermethamin-Reaktion als MPS identifiziert werden konnte (Wolff, Christophers u. Braun-Falco¹⁹⁷). Vitamin A veranlaßt also die Epidermiszellen, MPS zu produzieren (Barker, Cruickshank u. Webb⁴; Dutteon u. Stevenson⁴⁹; Scott¹⁶¹; Wolff, Christophers u. Braun-Falco¹⁹⁷), die sich in den Zellen und im Interzellularraum ablagern (Barker, Cruickshank u. Webb⁴; Wolff, Christophers u. Braun-Falco¹⁹⁷). Während der MPS-Produktion kann man autoradiographisch einen vermehrten Sulfat-S 35 Einbau in die Zellen beobachten (Barker, Cruickshank u. Webb⁴; Cruickshank⁴²; Scott¹⁶¹), der wieder geringer wird, wenn ein Vitamin A-Einfluß nicht mehr vorhanden ist und die normale Keratinproduktion wieder aufgenommen wird (Scott¹⁶¹). Vitamin A-Behandlung hat auf psoriatische Epidermis den gleichen Effekt wie auf normale (Scott¹⁶¹), d.h. sie führt zu einer Verstärkung der schon bestehenden Parakeratose und Acanthose (Berger, Bichhardt, Born u. Hundeicker⁶).

Der durch Vitamin A-Behandlung erzielte Effekt ist auf die Epidermis begrenzt, in der Dermis sind keine Veränderungen wahrnehmbar (Cruickshank⁴²). Es scheint also keine Beeinflussung der für die Sulfatierung notwendigen Enzyme vorzuliegen, sondern

eine direkte Wirkung auf die Epidermiszellen selbst, deren Ablauf jedoch noch völlig unbekannt ist (Barker, Cruickshank u. Webb⁴). Bekannt ist aber, daß Vitamin A eine Labilisierung der Lysosomenmembran hervorruft, möglicherweise geht also die unter Vitamin A erzeugte Acanthose und Parakeratose mit einer Erhöhung lysosomaler Enzyme wie z.B. der sauren Phosphatase, einher (Berger, Bichhardt, Born u. Hundeicker⁶). Hydrocortison, das membranstabilisierend wirkt, ist ein direkter Hemmer des Vitamin A-Effektes auf die Epidermiszellen (Barker, Cruickshank u. Webb⁴).

Weitere Erkenntnisse zur Wirkungsweise von Vitamin A auf die Epidermis vermittelt die Untersuchung von Braun-Falco und Christophers²⁴. Die Verfasser konnten feststellen, daß langzeitliche Anwendung von Vitamin A-Säure an der Haut von Meerschweinchen eine Stimulierung der DNS-Synthese und eine starke Hyperplasie der Epidermis bewirkt. Die auftretenden Veränderungen sind in drei Phasen einteilbar: In der ersten Phase sind celluläre Strukturveränderungen im Subcornealen Bereich wahrnehmbar, in der zweiten Phase kommt es zu einer kurzfristigen Verbreiterung der Epidermis ohne wesentliche Papillomatose und einer Verhornungsstörung in Form einer durchgehenden Parakeratose. In der dritten Phase tritt dann eine psoriasiforme Acanthose und Papillomatose auf, die Parakeratose wird ersetzt durch eine Ortho-Hyperkeratose. Während dieser histologisch wahrnehmbaren Veränderungen in der Epidermis sind gleichzeitig histochemisch saure MPS im Cytoplasma der schaumig-vakuolig degenerierten Zellen des Stratum spinosum und granulosum und in den parakeratotischen Hornlagen, auch intrazellulär, nachweisbar. Die epidermale Reaktion unter Vitamin A-Säure-Einfluß weist also insofern beachtenswerte Parallelitäten zur psoriatischen Hautreaktion auf, als in beiden Fällen histologisch und histochemisch faßbare Veränderungen in der Epidermis mit einer gesteigerten Epidermopoese einhergehen.

II. Einfluß von Cortison und Hydrocortison auf die epidermalen Mucopolysaccharide

Cortison und Hydrocortison vermindern den Sulfat-S 35 Einbau in die Epidermiszellen (Ebert u. Prokop⁵¹). Da die Sulfatinkorporation mit der Synthese sulfatierter MPS zusammenhängt, wird die Bildung dieser Substanzen behindert (Ebert u. Prokop⁵¹). Weiterhin läßt sich ein hemmender Effekt von Cortison und DOCA auf die Aktivität der Enzyme UDPG-Dehydroxy-L-Glut-F-6-Transaminidase und L-Glut-G-6-P-Transaminidase, beides Fermente des MPS-Stoffwechsels, feststellen (Sasaki u. Ketkar¹⁶⁰). Östradiol und Testosteron dagegen haben auf diese Enzyme eine stimulierende Wirkung (Sasaki u. Ketkar¹⁶⁰).

ZUSAMMENFASSUNG

1. Unter dem Einfluß von Vitamin A auf die Epidermiszellen entwickelt sich eine psoriasiforme Parakeratose und Acanthose. Statt Keratin produzieren die Epidermiszellen ein sulfathaltiges Mucopolysaccharid. Der Effekt von Vitamin A ist auf die Epidermis beschränkt.

2. Cortison und Hydrocortison vermindern den Einbau von S 35 markiertem Sulfat in die Epidermis. Cortison und DOCA wirken hemmend, Östradiol und Testosteron stimulierend auf die Aktivität einiger Enzyme des Mucopolysaccharid-Stoffwechsels.

DISKUSSION

Aus morphologischen, histochemischen und biochemischen Untersuchungen der Epidermis geht hervor, daß der epidermale IZR mit einem Material ausgekleidet ist, in dem sowohl saure, als auch neutrale MPS enthalten sind. Auch innerhalb der Epidermiszellen in den Keratohyalingranula sind saure MPS enthalten, desgleichen ist auch in den Keratinosomen ein noch nicht näher charakterisiertes MPS nachgewiesen worden.

Bei der Psoriasis vulgaris kommt es nun zu faßbaren Veränderungen dieser epidermalen MPS, die allerdings meist nicht spezifisch für diese Dermatose sind, sondern auch bei vielen anderen Hautkrankheiten beobachtet werden konnten.

So sind in psoriatischer Epidermis im Vergleich zur normalen intra- und extrazellulär vermehrt MPS vorhanden. Aus dem Färbeverhalten dieser Substanzen und insbesondere aus den biochemischen Analysen läßt sich entnehmen, daß es sich sehr wahrscheinlich um MPS handelt, die auch normalerweise in der Epidermis vorkommen, die aber bei der psoriatischen Verhornungsstörung, anders als bei normaler Verhornung, nicht in ihre Bausteine zerlegt werden und infolgedessen in unveränderter, d.h. nicht depolymerisierter Form vorliegen. Da die MPS, vornehmlich die extrazellulären, durch ihre Kittfunktion den Zusammenhalt der Zellverbände vermitteln, bestimmt ihre Persistenz in der psoriatischen "Hornschicht" wahrscheinlich das für die psoriatischen Schuppung so charakteristische Aneinanderhaften der "Hornlamellen" und somit das äußere Erscheinungsbild psoriatisch veränderter Haut.

Der autoradiographisch festgestellte vermehrte Einbau von S 35-markiertem Sulfat in die psoriatische Epidermis läßt, wie auch die Erhöhung der Aktivitäten der Enzyme UDPG-PP und UDPG-DH, eine vermehrte Biosynthese saurer MPS vermuten. Aus den autoradiographischen Befunden ergibt sich ferner ein Hinweis auf einen gestörten Stoffwechsel schwefelhaltiger Verbindungen in psoriatisch veränderter Epidermis.

Das wohl wichtigste Ergebnis elektronenmikroskopischer Studien der psoriatischen Epidermis ist der Nachweis von homogenen, interzellulären Ablagerungen in den oberen Epidermisschichten, die spezifisch für Psoriasis vulgaris sein sollen und vielleicht das morphologische Substrat der vermehrt im Interzellularraum nachgewiesenen MPS darstellen.

Zu diskutieren wäre nun die Frage, welche Rolle den mitgeteilten Störungen im Stoffwechsel der epidermalen MPS in Bezug auf die Ätiopathogenese der Psoriasis vulgaris zukommt.

Möglicherweise sind die psoriatischen Epidermisveränderungen einschließlich der Hornschichtveränderungen allein Ausdruck der bei Psoriasis vulgaris erheblich gesteigerten Epidermopoese, zum anderen wird jedoch auch ein genetisch fixierter Enzymblock im MPS-Stoffwechsel als primäre Ursache des psoriatischen Geschehens vermutet.

Flesch, Roe und Esoda (Flesch u. Esoda^{59,60}; Roe u. Esoda¹⁵¹) sind der Ansicht, daß zumindest ein Teil des MPS-Materials der psoriatischen "Hornschicht" mit den sauren MPS, die normalerweise in den Keratohyalingranula enthalten sind, identisch ist oder jedenfalls weitgehende Ähnlichkeit mit diesen aufweist. Da bei Psoriasis vulgaris die Bildung von Keratohyalingranula stark vermindert ist, sollen die sauren MPS in der parakeratotischen Hornschicht ausgestreut werden; daß diese Substanzen nicht oder nur unvollständig abgebaut werden, beruht nach Ansicht oben genannter Autoren evtl. auf einem Enzymdefekt im MPS-Stoffwechsel. Neben sauren MPS läßt sich in psoriatisch veränderter Epidermis auch ein GP (Protein B) nachweisen (Roe^{148,149,150}). Das Vorhandensein dieses GP und das gleichzeitige Vorkommen eines sulfatierten MPS in psoriatischen Schuppen kennzeichnet nach Roe¹⁴⁹ eine insofern abnorme Stoffwechselsituation, als labiler Schwefel nicht zur Inkorporation in das Keratinmolekül verfügbar ist. Normalerweise werden bei der Verhornung die sulfathaltigen MPS hydrolysiert, das Sulfat wird zu Sulfid reduziert und der reduzierte Schwefel in das Keratinmolekül eingebaut. Die Persistenz eines GP bei Psoriasis vulgaris könnte nun vielleicht dazu führen, daß das Estersulfat, das normalerweise für die Bildung von Keratin benötigt

wird, in diese GP eingebaut wird und deshalb die Keratinreifung in einer Präkeratinphase in Form eines nicht schwefelhaltigen Moleküls stehen bleibt (Roe¹⁴⁹). Auch von anderer Seite (Tickner¹⁰⁹) wird vermutet, daß das GP in psoriatischer Epidermis die Reifung des Keratins behindert. Die Ursache der Persistenz dieses GP, dessen Vorkommen in Psoriasisgruppen charakteristisch für diese Dermatose sein soll (Roe¹⁴⁸, Tickner¹⁰⁹), kann nach Roe¹⁴⁹ evtl. durch eine Rückentwicklung zu einer primitiveren Art der Differenzierung, wie man sie bei Wirbellosen und primitiven Wirbeltieren findet, bedingt sein. Wahrscheinlicher erscheint es der Verfasserin jedoch, daß aufgrund eines Enzymdefektes dieses GP nicht wie normal abgebaut wird. Da aber durch die Befunde anderer Autoren (Berrens¹; Leonhardi, Löner u. Gürenci¹⁰²) das Vorhandensein dieses GP in den parakeratotischen Schuppen stark in Zweifel gestellt wird, ist die Richtigkeit der Hypothese Roe's sehr fraglich. Scott¹⁰¹ vermutet, daß bei Psoriasis vulgaris ein abnormer Stoffwechsel schwefelhaltiger Verbindungen vorliegt, der sich darin äußert, daß die psoriatische Epidermis das in den sauren MPS in anorganischer Form vorliegende Sulfat direkt zum Einbau in die Keratinmatrix verwenden kann, während die normale Epidermis Sulfat nur in organischer Form (als Methionin und Cystin) nutzen kann. Normalerweise sollen die sulfathaltigen MPS also nur indirekt bei der Keratinbildung mitwirken, indem sie als Sulfatdonator für Methionin- und Cystinbildung fungieren. Den bei Psoriasis vulgaris veränderten Schwefelstoffwechsel sieht Scott als einen Rückfall zu einem primitiveren Stoffwechselweg an, der evtl. durch das vermehrte Angebot an sauren MPS in der psoriatischen Epidermis verursacht sein könnte.

Mehr als die eben zitierten Hypothesen können vielleicht die folgenden zur Klärung der ätiopathogenetischen Seite der Psoriasis vulgaris beitragen. Mercer u. Maibach¹¹⁶ fanden bei ihren elektronenmikroskopischen Studien, daß in psoriatischer Epidermis in den unteren Schichten die aus MPS bestehenden "surfache coats" der Zellen fehlen, was ihrer Ansicht nach durch eine verzögerte Bildung dieser Substanzen zustande kommt.

Bekannt ist, daß die "surface coats" einen Einfluß⁹² auf die Weite des IZR der Epidermis haben (Komura u. Ofuji²; Mercer u. Maibach¹¹⁶; Wettstein, Lagerholm u. Zeck¹⁹⁴). Bei Psoriasis vulgaris wurde nun eine deutliche Erweiterung des IZR der Epidermis festgestellt, deren Ursache nach Mercer u. Maibach¹¹⁶ das Fehlen der "surface coats" ist.

Die erweiterten IZR sollen nun einen vermehrten Metabolitenfluß zu den epidermalen Zellen gestatten und so zu einer Steigerung der Zellteilungsrate führen. Dies hieße mit andern Worten, daß letztlich eine Störung in der Bildung der MPS die Erhöhung der Epidermopoese bei Psoriasis vulgaris verursacht. Auch das vermehrte Vorhandensein von MPS in der psoriatisch veränderten Hornschicht wäre mit der Hypothese von Mercer u. Maibach zu erklären. Wenn die Synthese der MPS verzögert ist, ist es möglich, daß die Zellen erst das von ihnen gebildete Material in die IZR abgeben, wenn sie bereits bis zur parakeratotischen Hornschicht vorgeückt sind. Es wird also alles Material, das im Normalfall auf den gesamten IZR verteilt ist, in der obersten Epidermisschicht deponiert, was die vermehrte Adhäsion der Hornzellen bewirken könnte. Zu der Hypothese von Mercer ist jedoch kritisch zu bemerken, daß die Mitoserate der Epidermiszellen unter der Kontrolle eines Chalon-Adrenalin-komplexes (s. unten) steht und ein vermehrtes Metabolitenangebot allein bei intakter Kontrollfunktion dieses Komplexes keine Steigerung der Zellteilungsrate hervorrufen kann. Es ist daher wahrscheinlicher, daß, wie auch Mercer nicht völlig ausschließt, das Fehlen der "surface coats" und die damit verbundene Erweiterung der IZR eher ein sekundärer Effekt der gesteigerten Epidermopoese als ihre Ursache ist. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß ein Fehlen der "surface coats" von verschiedenen anderen Autoren nicht festgestellt werden konnte. Gewisse Ähnlichkeit mit oben dargestellter Theorie weist die Hypothese zur Ätiologie der Psoriasis vulgaris von Cotten u. Mier⁴¹ auf. Bevor jedoch diese Hypothese dargelegt wird, soll zum leichteren Verständnis ein kurzer Überblick über die Kontrolle der Mitoseaktivität in der Epidermis gegeben werden.

In normaler Epidermis wird eine Kontrolle der Mitoseaktivität durch einen Inhibitor ausgeübt. Eine wesentliche Rolle kommt hierbei den epidermalen Chalonen zu, bei denen es sich um ein basisches Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 40 000 handelt; die Einzelheiten der Struktur sind jedoch noch nicht aufgeklärt (Born u. Bichhardt⁹; Bullough u. Laurence⁴⁰). Die Chalone wird von den Epidermiszellen selbst produziert und ist gewebsspezifisch (Bullough, Hewett u. Laurence³⁸; Bullough u. Laurence⁴⁰). Die epidermale Chalone bildet einen instabilen Komplex mit Adrenalin, der der eigentliche Mitosehemmer ist (Bullough, Hewett u. Laurence³⁸; Bullough u. Laurence^{39,40}). In der Epidermis liegt also ein System der Autoregulation der Mitoseaktivität vor, dessen Wirkungsweise als negativer Rückkoppelungsmechanismus anzusehen ist (Bullough u. Laurence⁴⁰). Aus Untersuchungen an den Rändern von Wunden geht hervor, daß die epidermale Chalone nicht gut diffundieren kann und in effektiven Konzentrationen nicht mehr als 1 mm vom Produktionsort entfernt gefunden werden kann (Bullough u. Laurence³⁹). Geht man davon aus, daß der Chalonegehalt der Epidermis normalerweise konstant bleibt, so folgt daraus, daß die epidermale Mitoserate umgekehrt proportional der Adrenalinmenge ist, die die Epidermis vom Blut aus erreicht (Bullough u. Laurence³⁹). So steht der Tagesrhythmus der Mitoserate der Epidermis in umgekehrten Verhältnis zum Tagesrhythmus der Adrenalinsekretion (Bullough u. Laurence³⁹), in Abwesenheit von Adrenalin wird kein hemmender Einfluß auf die Mitoseaktivität mehr ausgeübt (Bullough u. Laurence⁴⁰). Nach Verletzung der Haut resultiert aus dem Verschwinden der Chalone eine erhöhte Mitoseaktivität, da kein wirksamer mitosehemmender Komplex mehr zustande kommen kann (Bullough u. Laurence^{39,40}).

In der Hypothese von Cotton u. Mier⁴¹ ist nun die epidermale Chalone ein wesentlicher Faktor. Die Autoren vermuten, daß bei Psoriasis vulgaris ein genetisch fixierter Enzymblock in dem Stoffwechselweg vorliegt, in dem HA und auch Ch-S aus UDP-Zuckern synthetisiert werden. Aus diesem Enzymdefekt resultiert sodann eine mangelhafte Polymerisation dieser MPS, die ihrerseits

eine Zunahme der Permeabilität der dermalen Kapillaren, der Basalmembran und der epidermalen IZR nach sich zieht. Aufgrund der erhöhten Permeabilität soll nun ein verstärkter Metabolitenfluß zu den Epidermiszellen stattfinden können. Wenn nun die Chalonekontrolle der Mitoserate der Epidermiszellen durch einen Reiz aufgehoben wird, soll durch das erhöhte Angebot an Metaboliten eine über das Normale hinausgehende Steigerung der Mitoserate zustande kommen, die zur Parakeratose führt, da durch die hohe "turnover" Rate der Zellen die Zeit für die Reifung des Keratins verzögert ist. Die parakeratotische Hornschicht ist ihrerseits wieder als "Hautschädigung" wirksam und bedingt damit, daß die Chalonekontrolle weiterhin ausgeschaltet und infolgedessen die Mitoserate auf ihrem maximalen Wert bleibt. Diese Hypothese wird auch von Szodoray¹⁷⁰ unterstützt. Gegen diese Hypothese spricht folgendes:

Die Erhöhung der Aktivität der Enzyme UDPG DP und UDPG DH, die eine gesteigerte Synthese aktivierter Glucuronide zur Folge hat (Halprin u. Okawara⁷¹), spricht wie vielleicht auch der autoradiographisch festgestellt vermehrte Einbau von S 35 markierten Sulfat in die psoriatische Epidermis (Braun-Falco, Langner u. Christophers²⁵) für eine vermehrte Biosynthese saurer MPS in psoriatischer Epidermis. Weiterhin ist aus dem Färbeverhalten der MPS und aus den Ergebnissen biochemischer Untersuchungen kein Hinweis auf eine verminderte Polymerisation der MPS in psoriatischer Epidermis zu entnehmen. Auch bewirkt die bei Psoriasis vulgaris nachweisbare unspezifische Mesenchymreaktion eine Verlängerung der sogenannten Transitstrecke von den dermalen Kapillaren bis zu den Epidermiszellen, woraus eher auf ein vermindertes Angebot an Metaboliten geschlossen werden kann (Holzmann u. Hoede⁸⁰). Unterstützend dazu wurde eine gestörte Durchblutung der psoriatischen Papel festgestellt (Steigleder u. Gans¹⁸²).

Bei Abwägung all dieser aufgezeichneten Tatbestände und Hypothesen ist es daher naheliegend, insbesondere auch, weil, wie schon erwähnt, die epidermalen Veränderungen bei Psoriasis vulgaris einschließlich der Parakeratose nicht spezifisch für

diese Dermatoze sind, zu vermuten, daß die in der psoriatisch veränderten Epidermis auftretenden Störungen Folgeerscheinungen der bei Psoriasis vulgaris erheblich gesteigerten Epidermopoese sind.

Die psoriatische Läsion ist im Vergleich zu normaler Epidermis gekennzeichnet durch eine starke Zunahme der Anzahl der Mitosen. Während sich in normaler Epidermis die Zellteilungen im wesentlichen nur auf das Stratum basale beschränken, findet man bei Psoriasis vulgaris Mitosen auch im gesamten Stratum spinosum (Lever¹⁰³). Normalerweise beträgt die Transitzeit einer Zelle durch das Stratum Malpighi ungefähr 13 Tage, bei Psoriasis vulgaris ist dieser Zeitraum aber auf 48h verkürzt. Auch die "turnover"-Zeit der Epidermiszellen, d.h. die Zeit zu ihrer Ausdifferenzierung auf dem Weg zur Hautoberfläche, ist von normal 28 Tagen auf 3-4 Tage vermindert, wobei aber die Einzelprozesse der Ausdifferenzierung nicht in gleichem Maße gesteigert sind, so daß insgesamt der Differenzierungsvorgang relativ verlangsamt und damit unvollständig ist (Braun-Falco²³).

Eine stark gesteigerte Epidermopoese wird sich also einmal in einer unvollständigen Bildung gewisser Zellkomponenten manifestieren, zum anderen werden aber auch Substanzen, die bei normal vorhandener Zeit zur Ausdifferenzierung abgebaut werden, nachweisbar bleiben.

Als Folge einer unvollständigen Syntheseleistung kann die von verschiedenen Autoren beobachtete Verminderung der Anzahl der Tonofilamente, der Desmosomen und das Fehlen von Keratohyalin angesehen werden. Die Verminderung der Desmosomenzahl stellt weiterhin eine mögliche Ursache des Auftretens von interzellulären Ablagerungen in der psoriatischen Epidermis dar, da vermutet wird, daß die Substanzen, aus denen diese Ablagerungen bestehen, normalerweise in die Desmosomen eingebaut werden. Auch können, wie oben erwähnt, die Veränderungen der "surface coats" und die damit verbundene Erweiterung der IZR aus einer verlangsamtten Bildung dieser Substanzen resultieren.

(Karasek u. Oehlert⁸⁹). Das Fehlen von Keratohyalin bewirkt schließlich wiederum eine mangelhafte Aggregation der Tonofilamente.

Als Kriterium eines verminderten, bzw. unvollständigen Abbaus ist dagegen das Persistieren der Zellkerne in der psoriatischen Epidermis zu betrachten (Rothman¹⁵⁶). Die Erhöhung der Anzahl der MCG in den oberen Epidermisschichten dürfte Folge einer verzögerten Abgabe dieser Strukturen in den IZR sein. Das Vorhandensein vollständiger MPS-Proteinkomplexe läßt sich vielleicht auf einen verminderten Abbau dieser Substanzen zurückführen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß wahrscheinlich die zahlreichen Veränderungen, die in psoriatischer Epidermis auftreten, aus der gesteigerten Epidermopoese resultieren und nicht etwa am Anfang des psoriatischen Geschehens stehen.

Im Zusammenhang damit soll noch einmal darauf hingewiesen werden, daß bei experimenteller Vitamin A-Behandlung der Epidermis zusammen mit einer Steigerung der Epidermopoese eine Veränderung der Epidermis in Erscheinung tritt, die morphologisch weitgehend der psoriatischen Epidermisveränderung ähnelt. Mit dem Rasterelektronenmikroskop konnte ferner festgestellt werden, daß die parakeratotischen Hornzellen an ihrer äußeren Oberfläche das gleiche Aussehen haben wie unvollständig verhornte, also unreife Keratinozyten. Die Parakeratose ist also als eine überstürzte minderwertige Verhornung anzusehen, die gleichsam den Endausgang eines Prozesses darstellt, der schon in weitem Abstand von der parakeratotischen Hornschicht, nämlich in den unteren Epidermiszellen beginnt (Steigleder u. Gans¹⁸²). Als gesichert angesehen werden kann auch, daß die Vergrößerung der dermalen Papillenkapillaren bei Psoriasis vulgaris nicht am Anfang steht, sondern eine Anpassung an die stark beschleunigte Epidermopoese darstellt und damit in Zusammenhang mit der gesteigerten Stoffwechselfunktion zu sehen ist (Braun-Falco²³; Kalkoff⁸⁶).

Nach all diesen Erwägungen scheint es daher sehr unwahrscheinlich, daß bei Psoriasis vulgaris eine genetisch fixierte

Störung an einem einzelnen Enzym mit speziellen Funktionen vorliegt, sondern es liegt vielmehr nahe zu vermuten, daß das Wesen der Psoriasis vulgaris in einer Störung der physiologischen Regulation der Mitoseaktivität liegt, wobei aber zu überlegen wäre, ob nicht vielleicht die epidermalen MPS irgend einen Einfluß auf die Epidermopoese ausüben könnten, d.h., daß die psoriasiforme Parakeratose zwar eine Folge der gesteigerten Mitoseaktivität ist, daß aber möglicherweise der vielfach vermutete genetisch fixierte Defekt im MPS-Stoffwechsel eine entscheidende Rolle bei dieser Steigerung der Zellproliferation spielt. Hierzu können verschiedene Hypothesen aufgestellt werden:

1. Möglicherweise bewirken die in psoriatischer Epidermis vermehrt vorhandenen MPS eine verminderte Permeabilität der IZR. Falls nun eine gestörte Permeabilität schon in den unteren Epidermisschichten vorliegt, könnte man sich vorstellen, daß dadurch die Diffusion des Adrenalin zu den Chalonen behindert ist, so daß eine vollständige Kontrolle der Epidermopoese durch den Chalon-Adrenalinkomplex nicht mehr stattfinden kann. Als Folgeerscheinung tritt dann eine gesteigerte Zellproliferation mit der sich daraus ergebenden Verhornungsstörung auf. Die gleichfalls als Folge der gesteigerten Mitoseaktivität eintretende unspezifische Mesenchymreaktion würde dadurch, daß sie eine Verlängerung der sogenannten Transitstrecke bewirkt, die Diffusion des Adrenalin noch stärker behindern und so den einmal begonnenen Prozess weiterhin aufrechterhalten.

Diese Hypothese kann aber nur dann Gültigkeit haben, wenn nachgewiesen werden kann, daß tatsächlich schon in den unteren Schichten der psoriatischen Epidermis durch die Vermehrung der MPS eine verminderte Permeabilität vorliegt, Bisher liegen jedoch nur Befunde vor, die von einer verminderten Permeabilität der parakeratotischen Hornsicht berichten, ein wirksamer Effekt auf die epidermale Mitoserate kann aber nur dann zustande kommen, wenn schon in den Zellschichten, in denen die Mitosen stattfinden, die Permeabilität der IZR vermindert ist. Immerhin gibt es aber einen Hinweis darauf, daß in der psoriatischen

Papell die Durchblutung gestört ist (Steigleder u. Gans¹⁸²). Zu bedenken ist aber auch, daß es sich bei Adrenalin um ein relativ kleines Molekül handelt - sein Molekulargewicht beträgt, ähnlich wie z.B. das von Glucose (180,16) 183,21 - so daß es schwierig ist, sich vorzustellen, daß seine Diffusion in stärkerem Ausmaß behindert werden kann.

2. Verschiedene Befunde (Brody³³; Flesch u. Esoda⁶⁰) weisen darauf hin, daß in psoriatischer Epidermis möglicherweise ein abnormes MPS-Material produziert wird. Es könnte nun sein, daß dieses MPS der Chalone, die ja auch ein Glycoproteid ist, so ähnlich ist, daß es mit Adrenalin einen auf die Mitoseaktivität allerdings unwirksamen Komplex eingeht, und somit für die Bildung eines effektiven Chalone-Adrenalinkomplexes nicht mehr genügend Adrenalin zur Verfügung steht. Auch hierbei würde als Folgeerscheinung wieder eine starke Steigerung der Epidermopoese auftreten. Um die Richtigkeit dieser Hypothese unter Beweis zu stellen, müßte jedoch nachgewiesen werden, daß ein abnormes MPS-Material schon im Stratum basale und spinosum vorhanden ist. Nachgewiesen ist aber bisher das abnorme MPS nur in psoriatisch veränderter Hornschicht.

3. Eine weitere aufzustellende Hypothese wäre, daß eine Störung im MPS-Stoffwechsel zwar vorliegt, diese aber auf den Stoffwechsel der Chalone, die man evtl. auch unter die MPS einordnen kann, beschränkt ist. Eine genetisch fixierte Stoffwechselstörung würde sich dann so auswirken, daß eine Veränderung der normalen Struktur der Chalone in Erscheinung tritt. Damit könnte eine Mitosehemmung nicht mehr stattfinden und die Zellteilungen würden unkontrolliert ablaufen. Um diese Möglichkeit zu klären, müßte aber erst einmal die normale chemische Struktur der Chalone aufgeklärt werden, denn nur dann ist eine Veränderung in ihrem Molekülaufbau nachweisbar.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die psoriatische Verhornungsstörung eine Folge der erhöhten Epidermopoese ist. Die Möglichkeit aber, daß bei der Steigerung der Epidermopoese den epidermalen MPS eine pathogenetische Rolle zukommt, ist weder völlig abzulehnen, bisher aber noch viel weniger zu beweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. In einer allgemeinen Übersicht wird zunächst die Einteilung und die Biochemie der Mucopolysaccharide dargestellt und auf die Bedeutung, die Funktion und das Vorkommen dieser Substanzen eingegangen.

2. Mit biochemischen Verfahren konnten in der normalen Epidermis Hyaluronsäure und Dermatansulfat nachgewiesen werden. Aus biochemischen Untersuchungen von normaler Gesamtepidermis, Kallus und psoriatischen Schuppen geht weiterhin hervor, daß in psoriatischen Schuppen, anders als in Kallus, die Mucopolysaccharide ebenso wie in normaler Gesamtepidermis an Protein gebunden vorliegen. Weiterhin konnte in psoriatischen Schuppen Chondroitinsulfat nachgewiesen werden. Ferner wurde festgestellt, daß Psoriasisschuppen ein Glycoprotein-Lipid enthalten, das in gleichen Konzentrationen auch in Kallus vorkommt. Die Zusammensetzung dieses Komplexes ist aber in Kallus und psoriatischen Schuppen verschieden.

3. Aus histochemischen Untersuchungen der normalen Epidermis geht hervor, daß die epidermalen Interzellularräume mit Mucopolysaccharidmaterial ausgekleidet sind. In der normalen Hornschicht sind aber keine vollständigen Mucopolysaccharidkomplexe mehr nachweisbar. Auch in den Epidermiszellen selbst sind in den Keratohyalingranula saure Mucopolysaccharide enthalten. Die epidermalen Mucopolysaccharide haben in erster Linie Kittfunktion, sind aber auch für den Stoffaustausch und die Zellernährung wichtig. In psoriatischer Epidermis sind die Mucopolysaccharide vermehrt vorhanden und bleiben bis in die parakeratotische Hornschicht nachweisbar.

4. Im Vergleich zu normaler Epidermis weist die psoriatische einen vermehrten Einbau von radioaktiv markierten Sulfat auf. Aus Untersuchungen mit Methionin- und Sulfat-S 35 ergibt sich so ein Hinweis auf einen gestörten Stoffwechsel schwefelhaltiger Verbindungen in psoriatisch veränderter Epidermis.

5. Die Aktivität der Enzyme β -Glucuronidase, UDP-G-PP und UDPG-DH ist in psoriatischer Epidermis höher als in normaler. Auch die Aktivität der sauren Phosphatase ist erhöht, außerdem ist eine Zunahme der extrazellulären Aktivität dieses Enzyms in der parakeratotischen Hornschicht feststellbar. Die Erhöhung der Enzymaktivitäten läßt auf eine gesteigerte Stoffwechselfunktion in der psoriatischen Epidermis schließen.

6. Die im Elektronenmikroskop sichtbaren "membrane coating granules" stehen offenbar in Zusammenhang mit dem interzellulären, epidermalen Mucopolysaccharidmaterial. Der Nachweis, daß diese Strukturen Mucopolysaccharide enthalten, ist aber bisher offenbar noch nicht erbracht worden.

Die Desmosomen, die wesentlich am Zusammenhalt des Zellverbandes beteiligt sind, erfahren während der normalen epidermalen Differenzierung strukturelle Veränderungen. Diese Veränderungen werden einmal im Zusammenhang mit der Auflockerung des Zellverbandes, die der Desquamation vorausgeht, gesehen, zum anderen wird aber auch diskutiert, daß sie zu der im Vergleich zu den anderen Epidermisschichten höheren Kohäsion im normalen Stratum corneum beitragen. Aus verschiedenen Untersuchungen geht hervor, daß die Desmosomen Mucopolysaccharide enthalten. Die Zellen der normalen Epidermis tragen oberhalb des Stratum basale aus Mucopolysacchariden bestehende "surface coats", die am Zusammenhalt des Zellverbandes beteiligt sind.

In psoriatischer Epidermis sollen die "membrane coating granules" in geringeren Mengen enthalten und ihr Austritt aus den Zellen behindert sein. In den oberen Schichten der psoriatischen Epidermis sind interzelluläre Ablagerungen zu beobachten, die aus dem gleichen oder aus ähnlichem Material bestehen wie die Desmosomen.

Auch wird über eine Verzögerung der Bildung oder eine Störung der Anhaftungsfähigkeit ~~auf~~ der "surface coats" in psoriatischer Epidermis berichtet, ein Befund, der jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte.

Mit dem Rasterelektronenmikroskop konnte demonstriert werden, daß die Oberfläche der psoriatischen "Hornzellen" der Oberfläche unverhornter Keratinocyten gleicht.

7. Bei normaler Verhornung wird während der Differenzierung der Epidermiszellen Keratin aus verschiedenen Vorstufen gebildet. Der Zusammenhalt der Tonofibrillen wird von dem in den Keratohyalingranula enthaltenen Material vermittelt. Die Mucopolysaccharide spielen bei der Verhornung eine Rolle für den Nachschub schwefelhaltiger Verbindungen zum Einbau in Keratin, zum anderen bilden sie die Keratinmatrix.

Bei der psoriatischen Verhornungsstörung kommt eine vollständige Differenzierung der Epidermiszellen nicht zustande. Aufgrund des Fehlens von Keratohyalin werden die Tonofilamente nicht zu Bündeln zusammengefaßt. Es entsteht eine abnorme Hornsubstanz, die auch Parakeratin genannt wird. Anders als in normaler Hornschicht sind in der parakeratotischen die Mucopolysaccharide in unveränderter Form vorhanden. Ihr Persistieren bewirkt wahrscheinlich das für Psoriasis vulgaris so charakteristische Anhaften der Schuppen.

8. Experimentelle Vitamin A-Behandlung der Epidermis erzeugt eine psoriasiforme Parakeratose und Akanthose. Statt Keratin bilden die Epidermiszellen ein sulfathaltiges Mucopolysaccharid.

9. Cortison und Hydrocortison vermindern den Einbau von S-35 markierten Verbindungen in die Epidermis. Cortison und DOCA wirken hemmend, Östrogen und Testosteron stimulierend auf die Aktivität einiger Enzyme des Mucopolysaccharidstoffwechsels.

10. In der abschließenden Diskussion wird erörtert, welche Bedeutung den mitgeteilten Störungen im Mucopolysaccharidstoffwechsel in psoriatischer Epidermis in Bezug auf die Ätiopathogenese der Psoriasis vulgaris zukommt. Bei kritischer Betrachtung der von verschiedenen Autoren dazu aufgestellten Hypothesen und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die

epidermalen Veränderungen bei Psoriasis vulgaris nicht spezifisch für diese Dermatose sind, scheint es naheliegend zu vermuten, daß die bei Psoriasis vulgaris auftretenden Epidermisveränderungen Folgeerscheinungen der erheblich gesteigerten Epidermopoese sind und nicht etwa am Anfang des psoriatischen Geschehens stehen. Ein genetisch fixierter Defekt an einem einzelnen Enzym mit speziellen Funktionen innerhalb des MPS-Stoffwechsels liegt demnach vermutlich nicht vor. Dagegen scheint bei der Psoriasis vulgaris die physiologische Regulation der Mitoseaktivität gestört zu sein. Nicht völlig auszuschließen ist jedoch, daß den epidermalen Mucopolysacchariden bei der Steigerung der Epidermopoese eine pathogenetische Rolle zukommt. Der Beweis für die zu diesem Punkt aufgestellten Hypothesen steht jedoch noch aus.

L I T E R A T U R

1. ACHTEN, G.: Hydrates De Carbone de L'Epidermis.
Proc. 11th Internat. Congr. Derm. III,
382 (1960)
2. ALTSHULER, C.H., Connective tissue metabolism. Arch.
G. KINSMAN and Pathol. 75, 206-211 (1963)
J. BARETA:
3. ARNOLD, M.: Histochemie (Berlin, Heidelber, New
York) 1968
4. BARKER, S. A., The effect of vitamin A, hydrocortison
C. N. D. CRUICKSHANK and citral upon sulphat metabolism in
and T. WEBB: skin. Exp. Cell. Res. 35, 255-261 (1964)
5. BERESTON, E. S.: Incidence of psoriasis. Arch. Dermat.
Syph. 62, 716-717 (1950)
6. BERGER, H., Psoriasis. Med. Welt 21, (N.F.) 451-466
R. BICHHARDT, W. BORN (1970)
und M. HUNDEICKER:
7. BERRENS, L.: The proteins in psoriatic scales, Non-
existence of a metachromatic glyco-
proteid reported in extracts of Psori-
atic scales. Clin. Chim. Acta 10, 453-
459 (1964)
8. BONNEVILLE, M. A., An electron microscope study of cell
M. WEINSTOCK and adhesion in psoriatic epidermis. J.
G. F. WILGRAM: ultrastruc. Res. 23, 15-43 (1968)
9. BORN, W. und Zur Regelung des Zellnachschiebs in der
R. BICHHARDT: Epidermis. Klin. Wschr. 46, 1312-1314
(1968)
10. BOSTRÖM, H. and Uptake of sulfates in mucopolysacchari-
S. GARDELL: des esterified with sulfuric acid in
the skin of adult rats after intra-
peritoneal injection at sulfur ³⁵-
labeled sodium sulfat. Acta chem. Scand.
7, 216-222 (1953)

11. BOSTRÖM, H.
and L. RODÉN: Metabolism of glycosaminoglycans. In: Balazs, E. A. and R. W. Jeanloz: The Aminosugars, Vol II B Metabolism and interaction (New York, London) 45-80 (1966)
12. BRAUN-FALCO, O.: Über die Verteilung von Polysacchariden in der Epidermis bei Dermatosen, die mit Acanthose einhergehen. Dermat. Wschr. 128, 1021-1029 (1953)
13. BRAUN-FALCO, O.: Histochemische und morphologische Studien an normaler und pathologisch veränderter Haut. Arch. klin. exp. Derm. 198, 111-198 (1954)
14. BRAUN-FALCO, O.: Zur Histotopie der β -Glucuronidase in normaler menschlicher Haut. Arch. klin. exp. Derm. 203, 61-67 (1956)
15. BRAUN-FALCO, O.: Histochemische Untersuchungen über das Verhalten der β -Glucuronidase-Aktivität bei Psoriasis, Basaliom und spinocellulärem Karzinom. Arch. klin. exp. Derm. 203, 68-72 (1956)
16. BRAUN-FALCO, O.: Das Wesen des parakeratotischen Verhornungsmodus aus histochemischer Sicht. Klin. Wschr. 35, 1182-1184 (1957)
17. BRAUN-FALCO, O.: Über Untersuchungen des Hautbindegewebes. Acta histochemica (Jena) 5, 10-24 (1958)
18. BRAUN-FALCO, O.: The Histochemistry of Psoriasis. Ann. Acad. Sci (New York) 73, 936-976 (1958)
19. BRAUN-FALCO, O.: Die Histochemie der Haut. IV. Die Histochemie der Kohlenhydrate. In: Gottron, H. A. und W. Schönfeld: Dermatologie und Venerologie, Bd. I/1 (Stuttgart) 366-472 (1961)

20. BRAUN-FALCO, O.: Über epidermale Mucopolysaccharide,
Klin. Wschr. 40, 707-712 (1962)
21. BRAUN-FALCO, O.: Zur Morphogenese psoriatischer Haut-
reaktion. Arch. klin. exp. Derm. 216,
130-154 (1963)
22. BRAUN-FALCO, O.: Histochemische Morphologie der abnorma-
len Verhornung. Proc. 12th Internat.
Congr. Derm. I, 416-422 (1963)
23. BRAUN-FALCO, O.: Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese
der Psoriasis vulgaris. Fortschr. Derm.
6, 118-130 (1970)
24. BRAUN-FALCO, O.
und E. CHRISTOPHERS: Psoriasiforme Epidermisreaktion der
Meerschweinchenhaut durch örtliche
Vitamin A-Säure-Applikation. Arch. klin.
exp. Derm. 234, 70-86 (1969)
25. BRAUN-FALCO, O.,
A. LANGNER und
E. CHRISTOPHERS: Über den Einbau von S. 35 markiertem
Sulfat in die Haut bei Psoriasis (in
vitro), gleichzeitig ein Beitrag zur
Frage epidermaler saurer Mucopoly-
saccharide. Arch. klin. exp. Derm.
224, 310-317 (1966)
26. BRAUN-FALCO, O.
und M. RUPEC: Über das Vorkommen von saurer Phospha-
tase in Keratohyalin granula normaler
menschlicher Epidermis. Naturwissen-
schaften 52, 109 (1965)
27. BRAUN-FALCO, O.
und M. RUPEC: Die Verteilung der sauren Phosphatase
bei normaler und psoriatischer Verhorn-
ung. Dermatologica (Basel) 134, 225-
242 (1967)
28. BRAUN-FALCO, O.
und G. WEBER: Zur Histochemie und Biochemie des epi-
dermalen Interzellularraums unter nor-
malen und pathologischen Verhältnissen.
Arch. klin. exp. Derm. 207, 459-471
(1958)
29. BRIMACOMBE, J. S.
and M. STACEY: Mucopolysaccharides in diseases.
Advances clin. Chem. 7, 199-234 (1964)

30. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electron microscopy. J. ultrastruc. Res. 6, 304-367 (1962)
31. BRODY, I.: The ultrastructure of the horny layer in normal and psoriatic epidermis as revealed by electronmicroscope. J. investiat. Dermat. 39, 519-528 (1962)
32. BRODY, I.: Cytoplasmatic components in the psoriatic horny layers with special reference to electron microscopic findings. In: Montagna, W. and W. C. Lobitz: The Epidermis (New York, London) 551-572 (1964)
33. BRODY, I.: Intercellular space in the normal human stratum corneum. Nature (London) 209, 472-476 (1966)
34. BUDDECKE, E.: Biochemie des Bindegewebes. Ang. Ch. 18, 663-677 (1960)
35. BUDDECKE, E.: Polysaccharide und Polysaccharidsulfate des Bindegewebes. In: Bertelheimer, H., W. Heyde und W. Thorn: D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. (Stuttgart) 573-603 (1966)
36. BUDDECKE, E.: Grundriss der Biochemie (Berlin) 1970
37. BUDDECKE, E. und M. SZIEGOLIT: Isolierung, chemische Zusammensetzung und altersabhängige Verteilung von Mucopolysacchariden menschlicher Zwischenwirbelscheiben. Zschr. physiol. Chem. 337, 66-78 (1964)
38. BULLOUGH, W. S., C. L. HEWITT und E. B. LAURENCE: The epidermal chalone. A preliminary attempt at isolation. Exp. Cell. Res. 36, 192-200 (1964)

39. BULLOUGH, W. S. Mitotic control by internal secretion.
and E. B. LAURENCE: The role of the chalone-adrenalin-
complex. Exp. Cell. Res. 33, 176-194
(1964)
40. BULLOUGH, W. S. Tissue homeostasis in adult mammals
and E. B. LAURENCE: In: Montagna, W. and R. L. Dobson:
Advances in biology of skin, VI. VIII
Carcinogenesis (Oxford, New York)
1-36 (1966)
41. COTTON, D. K. W. An Hypothesis on the Aetiology of
and P. D. MILER: Psoriasis. Brit. J. Dermat. 76, 519-
523 (1964)
42. CRUICKSHANK, C.N.D.: Metabolic process in skin. Brit. J.
Dermat. 77, 603-609 (1965)
43. DAVIDSON, E. A. Metabolism in vivo of connectiv tissue
and W. SMALL: mucopolysaccharides, III: Chondroitin-
sulfat and keratansulfat of cartilage.
Biochem. biophysica Acta 62, 445-452
(1963)
44. DAVIDSON, L. A. Biochemical alterations in herniated
and B. WOODHALL: intervertebral disks. J. Biol. Chem.
234, 2931-2954 (1959)
45. DELBRÜCK, A.: In: Hauss, H. W. und H. Losse: Struktur
und Stoffwechsel des Bindegewebes
(Stuttgart) 1960
46. DELBRÜCK, A. Tag. Dtsch. Ges. Physiol. Chem. Berlin
und F. LIPPMANN: 2. - 26. Sept. 1959
47. DiLORENZO, P. A., Technetium-99m pertechnetate dissappea-
D. W. BROWN, S. H. rance studies in normal and psoriatic
WALKER, P. L. DERN skin. J. investigat. Dermat. 56, 39-43
und R. W. GOLTZ: (1971)
48. DORFMAN, A. Effect of hormones on metabolism of
und S. SCHILLER: acid. mucopolysaccharides of connective
tissue. Recent Progr. Hormone Res. 14,
427 (1958)

49. DUTTEON, G. J. The stimulation by 3,4 benzpyrene of
and I. H. STEVENSON: glucuronid synthesis in skin.
Biochim. Biophysica Acta 58, 633-634
(1962)
50. DYRBYE, M. O.: The acid mucopolysaccharides in human
arterial tissue. Acta chem. Scand. 13,
2119-2120 (1959)
51. EBERT, P. S. Effects of hydrocortison on the syn-
and D. J. PROKOP: thesis of sulfated mucopolysaccharides
and collagen in chick embryo.
Biochim. Biophysica Acta 78, 390-392
(1963)
52. EISEN, A. Z., The ultrastructural localization of
K. A. ARNDT and acid phosphatase in human epidermis.
W. H. CLARK: J. investigat. Dermat. 43 319-326 (1964)
53. ELLIS, R. A.: Histochemistry of the epidermis. Proc.
12th internat. Congr. Derm. I, 373-375
(1963)
54. FABIANEK, J., Comparativ studies of acid mucopoly-
A. HERP and saccharides in dermal connectiv tissue
W. PIGMAN: of some mammals. Comp. Biochem. Phy-
siol. 14, 21-28 (1965)
55. FEDIAY, Z. Acid mucopolysaccharide content of der-
and M. M. CLAY: mal connectiv tissue of normal and
stressed rat. Nature (London) 202, 907-
908 (1964)
56. FELL, H. B.: The experimental study of keratinization
in organ culture. Inhibition of kera-
tinization. In: Montagna, W. and W. C.
Lobitz: The Epidermis (New York, London)
61-81. (1964)
57. FLESCH, P.: Mucopolysaccharides in human Epidermis.
J. Soc. Cosm. Chem. 10 154-159, (1959)

68. GLEGG, R. E.,
D. EIDINGER
and G. P. LEBLOND: Presence of carbohydrates distinct from acid mucopolysaccharides in connective tissue. *Science* 120, 839-840 (1954)
69. GRAUMANN, W.
und K. NEUMANN: Handbuch der Histochemie, Bd. I/1, (Stuttgart) 1958
70. GREILING, H.: Bestimmungsmethoden von Mucopolysacchariden und Glycoproteiden, In: Bartelheimer, W., W. Heyde und W. Thorn: D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie (Stuttgart) 1958-182 (1966)
71. HALPRIN, K. M.
and A. OKAWARA: Carbohydrat metabolism in psoriasis, *J. investigat. Dermat.* 46, 51-69 (1966)
72. HARTMANN, F.: Neuere Ergebnisse der Bindegewebsforschung. *Zschr. Rheumaforschung* 17, 445-469 (1958)
73. HASHIMOTO, K.: Cellular envelopes of keratinocytes of the human epidermis. *Arch. klin. exp. Derm.* 235, 374-385 (1969)
74. HASHIMOTO, K.,
B. G. GROSS, R. NELSON
and W. F. LEVER: The ultrastructure of the skin of human embryos. *J. investigat. Dermat.* 47, 205-217 (1967)
75. HASHIMOTO, K.
und W. F. LEVER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Hautveränderungen bei Psoriasis. *Dermat. Wschr.* 152, 713-722 (1966)
76. HAUG, H.
und K. F. BAUER: Leitfaden der mikroskopischen Technik, (Stuttgart) 1959
77. HEBRA, F.: Versuch einer auf pathologische Anatomie gegründeten Einteilung der Hautkrankheiten. *Zschr. d. k. k. Ges. d. Ärzte*, (Wien) Jg. 2. Bd 1, 34-52, 143-155 u. 211-231 (1845) zit. nach: Richter, P.: Geschichte der Dermatologie. In: Jadassohn, J.: Hdb. d. Haut- u. Geschl.-Krankheiten, Bd. 14/2 (Berlin) 233-238 (1928)

78. HEYNS, K.: Die Grundlagen des chemischen Aufbaus von D-Glucose und verwandter Kohlenhydrate. In: Bartelheimer, H., W. Heyde und W. Thorn: D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie (Stuttgart) 1-45 (1966)
79. HOEDE, N.: Zur Frage der Erbllichkeit der Psoriasis, Hautarzt 10, 433-438 (1957)
80. HOLZMANN, H. und N. HOEDE: Betrachtungen und Befunde zur multifaktoriellen Genese der Psoriasis vulgaris. Arch. klin. exp. Derm. 236, 15-25 (1969)
81. HORSTMANN, E.: Die elektronenmikroskopische Struktur der Haut. Arch. klin. exp. Derm. 211, 18-35 (1960)
82. IPPEN, H.: D-Glucose und verwandte Kohlenhydrate bei Hautkrankheiten. In: Bartelheimer, H., W. Heyde und W. Thorn: D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. (Stuttgart) 922-957 (1966)
83. JACOBSON, B.: The biosynthesis of hyaluronic acid. In: Balazs, E. A.: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix (London, New York) Vol 2, 763-781 (1970)
84. JENSEN, C. E.: Hyaluronic acid; isolation of hyaluronic acid from pseudomucinous ovarian cysts, Acta pharmakol. et toxikol. 10, 83-88 (1954)
85. JUNGE-HÜLSING, G.: Untersuchungen zur Pathophysiologie des Bindegewebes. (Heidelberg) 1965
86. KALKOFF, K. W.: Neuere Erkenntnisse zum Wesen der Psoriasis vulgaris. Fortschr. Derm. 5, 110-116 (1965)

87. KAPLAN, D.
und K. MEYER: Ageing of human cartilage, Nature,
(London) 183, 1267-1268 (1959)
88. KAPLAN, D.
and K. MEYER: Mucopolysaccharides of aorta at various
ages. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 105,
78-81 (1960)
89. KARASEK, J.
und W. OEHLERT: Vorläufige Mitteilungen über ultra-
strukturelle Veränderungen im Stratum
basale der Schweineepidermis während
der Epidermisregeneration. Arch. klin.
exp. Derm. 236, 133-146 (1970)
90. KELLY, D. E.: Fine structure of desmosomes, hemides-
mosomes and an ad epidermal globular
layer in developing newt epidermis.
J. Cell. Biol. 28 51-72 (1966)
91. KLIGMAN, A. M.: The biology of the stratum corneum. In:
Montagna, W. and W. C. Lobitz: The epi-
dermis (New York, London) 387-434
(1964)
92. KOMURA, J. and
S. OFUJI: Phosphotungstic acid stain and epider-
mal cell surface: An electron micros-
cope study. J. investigat. Dermat. 49,
391-395 (1967)
93. KOMURA, J.,
Y. SHIMADA and
S. OFUJI: Lanthanum staining of the epidermal
intercellular spaces. Arch. klin. exp.
Derm. 235, 221-227 (1969)
94. KORTING, G. W.: Therapie der Hautkrankheiten (Stutt-
gart) 1970
95. KORTING, G. W.
und H. HOLZMANN: Die Sklerodermie und ihr nahestehende
Bindegewebsprobleme (Stuttgart) 1967
96. KRUTSAY, M.: Untersuchungen über den Zusammenhang
zwischen Menge, Polymersationsgrad und
Farbintensität der Polysaccharide.
Acta histochemica (Jena) 32, 305-323
(1969)

97. KRUTSAY, M.: Darstellung von Polysacchariden durch Silberimprägnation. *Acta histochemica* (Jena) 33, 70-74 (1969)
98. LAGERHOLM, B.: Cellular changes in the psoriatic epidermis. *Acta dermat. venerol.* (Stockholm) 45, 99-122 (1965)
99. LAURENT, T. C.: Structure of hyaluronic acid. In: Balazs, E. A.: *Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix* (London, New York). Vol 2, 703-732 (1970)
100. LAURENT, T. C.,
I. Björk,
A. Pietrusziewicz
and H. Perrson: On the interaction between polysaccharides and other macromolecules. II. The transport of globular particles through hyaluronic acid solution. *Biochim. Biophysica. Acta* 78, 351-359 (1963)
101. LEONHARDI, L.: Die physiologische und pathologische Chemie der Enzyme der Haut. In: Lutz, W.: *Aktuelle Probleme der Dermatologie I.* (Basel, New York) 47-84 (1959)
102. LEONHARDI, G.,
L. LÖNER and
I. GÜRENCI: Untersuchungen zu den löslichen epidermalen Proteinen. *Arch. klin. exp. Derm.* 237, 662-674 (1970)
103. LEVER, W. F.: *Histopathology of the skin*, 4. Ed. (Boston) 1967
104. LIEFLÄNDERN, M.: Some investigations concerning the presence of amino acid in highly purified hyaluronic acid. In: E. A. Balazs: *Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.* (London, New York) Vol 2, 749-757 (1970)
105. LINDNER, I.: Die Polysaccharide des Bindegewebes, *Med. Monatsschrift* 10, 643-649 (1960)
106. LOEWI, G.
and K. MEYER: The acid mucopolysaccharides of embryonic skin. *Biochim. Biophysica. Acta* 27, 453-456 (1958)

107. LOMHOLT, S.: Psoriasis on the Faroe islands.
Acta. dermat. venerol. (Stockholm) 24,
92 (1954)
108. LUFT, J. H.: Electron microscopy of cell extraneous
coats as revealed by Ruthenium Red
staining. J. cell. Biol. 23, PT 2, 54
A (1964)
109. McMANUS, J. F. A. Staining methode, histologic and histo-
and R. W. MOWRY: chemical (New York) 1960
110. MATHEWS, M. B.: Macromolecular evolution of connective
tissue. Biol. Rev. 42, 499-551 (1967)
111. MATOLTSY, A. G.: Newer concepts of keratinization.
Proc. 12th internat. Congr. Derm. I,
386-388 (1963)
112. MATOLTSY, A. G.: Membrane Coating granules of the Epi-
dermis. J. ultrastruc. Res. 15, 510-
515 (1966)
113. MATOLTSY, A. G. Membrane coating granules of kerati-
and P. F. PARAKAL: nizing epithelia. J. Cell. Biol. 24,
297-307 (1965)
114. MEEZAN, E. Mucopolysaccharid sulfation in chick
and E. A. DAVIDSON: embryo cartilage. 1. Proper of the
sulfation system. J. Biol. Chem. 242,
1684-1689 (1967)
115. MERCER, E. H., Surface coats containing polysaccha-
R. A. JAHN and rides on human epidermal cells.
H. I. MAIBACH: J. investigat. Dermat., Vol. 51, 2,
204-214 (1968)
116. MERCER, E. H. Intercellular adhesion and surfache
and H. I. MAIBACH: coats of epidermal cells in psoriasis.
J. investigat. Dermat. Vol. 51, 2, 215-
221 (1968)
117. MEYER, K.: Biological significance of hyaluronic
acid and hyluronidase. Physiol. Rev. 27,
335-359 (1947)

118. MEYER, K.: Biochemistry and Biology of mucopolysaccharides. Am. J. Med. Vol 47, Nr. 5, . 664-672 (1969)
119. MEYER, K. Connectiv tissue in health and disease,
und G. ASBOE-HANSEN: (Kopenhagen) 1954
120. MEYER, K. The acid mucopolysaccharides of connectiv
tissue. Biochim. Biophysica. Acta 21, 506-518 (1956)
E. DAVIDSON,
A. LINKER and
P. HOFFMAN:
121. MEYER, K. Mucopolysaccharides of ground substance
and M. M. RAPPORT: of connectiv tissue. Science 113, 596-599 (1951)
122. MIER, P. D. The acid mucopolysaccharides of mammalian skin.
and M. WOOD: Brit. J. Dermat 81, 528-533 (1969)
123. MONTAGNA, W.: The structure and funktion of skin. II. The Epidermis. (New York, London) 1962
124. MUIR, H.: Chemistry and metabolism of connective tissue glycosaminoglycanes (mucopoly-saccharides). In: Hall, D. A.: Int. Rev. Connect. Tissue Res. Vol. 2, 101 New York (1964)
125. MUIR, H.: The structure and metabolism of mucopolysaccharides (glycosaminoglycanes) and the problem of the mucopolysaccharidoses. Am. J. Med. Vol 47, 673-650 (1969)
126. NIERMANN, H.: Erbliche Dispositionskrankheiten der Haut, In: Jadassohn, F.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Erg. Werk VII, Bd. I/2 (Berlin) 962-1133 (1966)

127. NODA, A.: Studies on fraktionale determination of the acid mucopolysaccharides in cutaneous tissues. Jap. J. Derm. Series B, Vol. 75, Nr. 3, 396-406 (1965)
128. ODLAND, G. F.: A submicroscopic granular component in human epidermis. J. investigat. Dermat., 34, 11-15 (1960)
129. ODLAND, G. F.: Tonofilaments and keratohyalin. In: Montagna, W. and W. C. Lobitz: The Epidermis (New York, London) 237-250 (1964)
130. OLSON, R. L. and R. F. NORDQUIST: Ultramicroscopic localization of acid phosphatase in human epidermis. J. investigat. Dermat. 46, 431-438 (1966)
131. ORFANOS, C., R. CHRISTENHUSZ und G. MAHRLE: Die normale und psoriatische Hautoberfläche. Vergleichende Betrachtungen mit dem Rasterelektronenmikroskop. Arch. klin. exp. Derm. 235, 284-294 (1969)
132. ORFANOS, C., G. MAHRLE und R. CHRISTENHUSZ: Verhornungsstörungen am Haar bei Psoriasis. Eine Studie im Rasterelektronenmikroskop. Arch. klin. exp. Derm. 236, 107-114 (1970)
133. PEARCE, R. H.: Histochemistry, theoretical and applied. Ed. 2 (Boston) 1960)
134. PEARCE, R. H. and E. M. WATSON: The mucopolysaccharides of human skin. Canad. J. Res. (sect E) 27, 43-57 (1949)
135. PLATT, D.: Die Bedeutung des katabolen Mucopolysaccharidstoffwechsels in der Pathogenese des degenerativen Rheumatismus. Ankylosierende Spondylitis. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Rheumatologie, 1 (Darmstadt) 264-270 (1969)

136. PLATT, D.: Gefäßwandstoffwechsel und Arteriosklerose. Med. Klinik Nr. 28, 11. Juli 1969, 1261-1273
137. PLATT, D.: Der katabole Mucopolysaccharidstoffwechsel in epithelialen und mesenchymalen menschlichen Geweben in Abhängigkeit vom Alter. Sonderdruck aus: Veröffentlichungen der Deut. Gesellschaft f. Gerontologie, Aktuelle Probleme der Geriatrie, Geropsychologie, Gersoziologie und Altenfürsorge, Bd. 3, (Stuttgart) 103-113 (1970)
138. PLATT, D.: Altersabhängige Aktivitätsveränderungen lysosomaler Enzyme (Glycosaminoglycan-Hydrolasen) im Serum und Organen des Menschen. Deut. Med. Wschr. Nr. 12, 20. März 1970, 634-637
139. PLATT, D.: Biochemie und Klinik der Mucopolysaccharidosen. Deut. Med. Wschr. Nr. 37, 11. Sept. 1970, 1892-1895
140. PLATT, D.
und F. M. FINN: Synthesis and characterization of "modal" glycoprotein. Fed. Proc. 21, 80 (1962)
141. PLATT, D.
und H. P. LUBOWINSKI: Der katabole Mucopolysaccharidstoffwechsel der menschlichen Aortenwand in Abhängigkeit vom Alter. Zschr. f. Gerontologie, Heft 1, Bd. 2, 17-24 (1969)
142. PRODI, G.: Effect of age on acid mucopolysaccharides in rats dermis. J. gerontol. 19, 128-131 (1964)
143. RAMBOURGH, A.
and C. P. LEBLOND: Electron microscope observations on the carbohydrate rich coat present at the surface of cells in the rat. J. Cell. Biol. 32, 27-53 (1967)

144. RAMBOURG, A.,
M. NEUTRA and
C. P. LEBLOND: Presence of a "cell coat" rich in
carbohydrate at the surface of cells
in rat. *Anat. Record* 154, 41-71 (1966)
145. RAPOPORT, S. M.: *Medizinische Biochemie* (Berlin) 1969
146. REVEL, J.P.: The role of the golgiapparatus of
cartilage cells in the elaboration of
matrix glycosaminoglycans. In: Balazs,
E. A.: *Chemistry and molecular biology
of the intercellular matrix* (New York,
London) Vol 3, 1485-1502 (1970)
147. REVEL, J. P.
and D. A. GOODENNOUGH: Cell coats and intercellular matrix.
In: Balazs, E.A.: *Chemistry and mole-
cular biology of the intercellular
matrix* (London, New York) Vol 3, 1361-
1380 (1970)
148. ROE, D. A.: Application of paperelectrophoresis to
the diagnosis of psoriasis. A study of
psoriatic scales. *Ann. Acad. Sci. (New
York)* 73, 977-988 (1958)
149. ROE, D. A.: Untersuchungen der epidermalen Glyco-
proteide und Mucopolysaccharide bei
Psoriasis. *Dermat. Wschr.* 139, 321-324
(1959)
150. ROE, D. A.: The psoriatic process. *Arch. Dermat.*
(Chic) 80, 210-211 (1959)
151. ROE, D. A.
and E. C. J. ESODA: The gramstaining material of human epi-
dermis. *J. investigat. Dermat.* 34,
17-28 (1960)
152. ROE, D. A.,
P. FLESCH and
E. C. J. ESODA: Present status of epidermal mucopoly-
saccharides. *Arch. Dermat. (Chic)* 84,
213-218 (1961)

153. RODÉN, L.: Structure and metabolism of the proteoglycans of chondroitinsulfat and keratansulfat. In: Balazs, E. A.: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix (London, New York) Vol 2, 797-821 (1970)
154. ROTH, S. I.
and W. H. CLARK, jr.: Ultrastructural evidence related to the mechanism of keratin synthesis. In: Montagna, W. and W. C. Lobitz jr: The Epidermis (New York, London) 303-338 (1964)
155. ROTHBERG, S.: Chemistry of pathological keratinization. Proc. 12th Internat. Congr. Derm. I, 423-428 (1963)
156. ROTHMAN, St.: Physiologische und pathologische Verhornung. Arch. klin. exp. Derm. 200, 23-33 (1955)
157. RUPEC, M.: Saure Phosphatase in psoriatischer Hornschicht. Arch. klin. exp. Derm. 227, 835-837 (1966)
158. RUPEC, M.
und O. BRAUN-FALCO: Zur Ultrastruktur und Genese der intracytoplasmatischen Körperchen in normaler menschlicher Epidermis. Arch. klin. exp. Derm. 221, 184-193 (1965)
159. SANDRITTER, W.: Histopathologie (Stuttgart) 1967, 2. Aufl.
160. SASAKI, S.
and M. B. KETKAR: Effect of hormones on acid mucopolysaccharides synthesis in mouse skin. Experientia 24, 128-129 (1968)
161. SCOTT, A.: The biochemical behavior of radioactive sulphur in normal and psoriatic epidermis. Brit. J. Dermat. 76, 537-543 (1964)

162. SELBY, C. C.: The fine structure of human epidermis as revealed by the electron microscope. J. Soc. Cosm. Chem. 7, 584-599 (1956)
163. SELBY, C. C.: Superfial cell layer of foot pad epidermis. J. investigat. Dermat. 29, 131-149 (1957)
164. SMITH, J. G.;
E. A. DAVIDSON
and R. W. TAYLOR: Cutaneous acid mucopolysaccharides in Pseudoxanthoma elasticum. J. investigat. Dermat. 43, 429-430 (1964)
165. SNELL, R. S.: Intercellular debris in the stratum corneum of the human epidermis. J. investigat. Dermat. 47, 589-602 (1966)
166. SOBEL, H.,
S. GABAY,
E. T. WRIGHT,
J. LICHTENSTEIN
and N. H. NELSON: The influence of age upon the hexosamin collagen ratio of dermal biopsies from men. J. gerontol. 13, 128-131 (1958)
167. SPIER, H. W.
and P. v. CANEGHAM: Zur Histochemie der Verhornung. Arch. klin. exp. Derm. 206, 344-363 (1957)
168. SPIRO, R. G.: Glycoproteins: Structure, metabolism and biology. The New England Journal of Medicine 269, 566 und 616 (1963)
169. SUZUKI, S.: Mucopolysaccharid sulfotranferase. Fed. Proc. 18, 335 (1959)
170. SZODORAY, L.: Über die verschiedenen Reaktionstypen bei Psoriasis. Zschr. Haut- u. Geschlechtskrankheiten 41, 383-387 (1966)
171. SCHILLER, S.
E. P. BENEDITT
und A. DORFMAN: Endocrinol. 50, 504ff (1952)

172. SCHILLER, S.
und A. DORFMAN: Effect of age on the heparin content of rat skin. Nature (London) 185, 111 (1960)
173. SCHILLER, S.,
M. B. MATHEWS,
J. LUDOWIEG and
A. DORFMAN: Metabolism of mucopolysaccharides in animals. 1. Isolation from skin; J. Biol. Chem. 211, 717-724 (1954). 2. Studies in skin utilizing labeled acetat, J. Biol. Chem. 212, 531-535 (1955)
174. SCHILLER, S.,
G. A. SLOVER and
A. DORFMAN: A method of separation of the acid mucopolysaccharides: its application on the isolation of heparin from the skin of rat. J. biol. Chem. 236, 983-987 (1961)
175. SCHNYDER, V. W.: Genetik der Psoriasis. Arch. klin. exp. Derm. 227, 143-158 (1966)
176. SCHREINER, E.
und K. WOLFF: Die Permeabilität des epidermalen Interzellularraums für kleinmolekulare Proteine. Arch. klin. exp. Derm. 235, 78-88 (1969)
177. STEIGLEDER, G. K.: Die Histochemie der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde. Arch. klin. exp. Derm. 206, 276-319 (1957)
178. STEIGLEDER, G. K.: Die Histotopie der Enzyme der Haut. In: Lutz, W.: Aktuelle Probleme der Dermatologie I, (Basel, New York) 84-106 (1959)
179. STEIGLEDER, G. K.: Kritische Analysen der Histochemie der parakeratotischen Hornschicht und der zugehörigen Epidermis unter besonderer Berücksichtigung der PAS positiven Substanzen. Proc. 11th Internat. Congr. Derm. III, 383-590 (1960)
180. STEIGLEDER, G. K.: An der Hautoberfläche nachweisbare Enzyme. Zur Frage ihrer Bedeutung bei der epidermalen Verhornung. Arch. klin. exp. Derm. 219, 585-593 (1964)

181. STEIGLEDER, G. K.: Die Dynamik der Reaktionsweise psoriatischer Haut. Arch. klin. exp. Derm. 227, 158-178 (1966)
182. STEIGLEDER, G. K. und O. GANS: Pathologische Reaktionen in der Epidermis. In: Jadasohn, J.: Hdb. d. Haut- u. Geschl.-Krankheiten. Erg.Werk Bd. I/2 (Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York) 178-246 (1962)
183. STEIGLEDER, G. K., J. T. McCARTHY und M. NÜRNBERG: Strukturanalytische Untersuchungen an gesunder und kranker Haut unter besonderer Berücksichtigung der Hornschicht. Arch. klin. exp. Derm. 220, 8-18 (1964)
184. STEIGLEDER, G. K. and D. R. WEAKLEY: Mucopolysaccharides in human epidermis. Brit. J. Dermat. Vol. 73, Mai 1961, 171-179
185. STEINER, K.: Histochemical observations on parakeratosis. Arch. Dermat. Syph. (Chic), 77, 586-592 (1958)
186. STUHLSTADT, H. W.: Biochemische Untersuchungen über saure Mucopolysaccharide. Med. Diss. Aachen 1963
187. STÜTTGEN, G.: Die normale und pathologische Physiologie der Haut (Stuttgart) 1965
188. TELNER, A., H. C. ROBINSON und A. DORFMAN: The biosynthesis of chondroitin sulfate-protein complex. Proc. Nat. Acad. Sci. 54, 371 (1965)
189. TICKNER, A.: The biochemistry of psoriasis. Brit. J. Derm. 73, 87-98 (1961)
190. VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik (Berlin) 1961
191. WARREN, G. H., E. C. WILLIAMS, H. E. ALBURN and J. SLIFERT: Rous chicken sarcoma as source for hyaluronic acid. Arch. Biochem. Biophys. 20, 300-304 (1949)

192. WEBER, G.: Erythemato-squamöse Dermatosen. In: Bode, G. und W. Korting: Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Bd. I, (Stuttgart) 79-98, 10. Aufl. (1970)
193. WEBER, G. und O. BRAUN-FALCO: Über das Vorkommen eines sauren Glycoproteids in Psoriasissschuppen. Dermat. Wschr. 138, 789-793 (1958)
194. WETTSTEIN, B., B. LAGERHOLM and H. ZECK: Cellular changes in the psoriatic epidermis. Acta dermat. venerol. (Stockholm) 41, 115-134 (1961)
195. WILGRAM, G.: Das Keratinosom. Ein Faktor im Verhornungsprozess der Haut. Hautarzt 16, 377-378 (1965)
196. WILGRAM, G. and J. B. CAULFIELD: An electron microscopic study of epidermolytic hyperkeratosis. Arch. Dermat (Chic) 94, 127-143 (1966)
197. WOLFF, H. H., E. CHRISTOPHERS und O. BRAUN-FALCO: Beeinflussung der epidermalen Ausdifferenzierung durch Vitamin A Säure. Arch. klin. exp. Derm. 231, 774-795 (1970)
198. WOLFF, K. und K. HOLUBAR: Odlandkörper als epidermale Lysosomen. Arch. klin. exp. Derm. 231, 1-19 (1967)
199. WOLFF, K. und E. SCHREINER: An electron microscope study on the extraneous coat of keratinocytes and intercellular spaces of the epidermis. J. investigat. Dermat. 51, 418-430 (1968)
200. WOLFF, K. und E. SCHREINER: Zur ultrastrukturellen Histochemie der Interzellularräume der Epidermis. Arch. klin. exp. Derm. 237, 290-295 (1970)
201. WILLAN, R.: Description and treatment of cutaneous diseases, London 1798 zit. nach: Richter, P.: Geschichte der Dermatologie. In: Jadassohn, J.: Hdb. d. Haut u. Geschl.-Krankheiten, Bd. 14/2 (Berlin) 182-187 (1928)

202. ZELICKSON, A. S.: An electron microscope study of human epidermis. J. investigat. Dermat. 36, 65-72 (1961)
203. ZELICKSON, A. S.: Normal human keratinization process as demonstrated by electron microscopy. J. investigat. Dermat. 37, 369-379 (1961)
204. ZELICKSON, A. S.: Ultrastructure of normal and abnormal skin (Philadelphia) 1967

Herrn Prof. Dr. H. Holzmann, Oberarzt der
Universitäts-Hautklinik in Mainz, danke
ich für die freundliche Überlassung des
Themas und die wertvollen Ratschläge bei
der Durchführung der Arbeit

Herrn Prof. Dr. G. W. Korting, Direktor
der Universitäts-Hautklinik in Mainz,
möchte ich meinen Dank aussprechen für
die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. rer. nat. B. Morsches danke
ich für die Beratung bei der Erstellung
des bio-chemischen Teils der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 9. Dezember 1946 wurde ich, Carola Schröder, als Tochter des Polizeibeamten Horst Schröder und seiner Ehefrau Edith, geb. Schlitter in Oldenburg i.O. geboren. In Oldenburg besuchte ich drei Jahre die Volksschule. Anlässlich der Versetzung meines Vaters verlegten meine Eltern 1956 ihren Wohnsitz nach Wiesbaden. Hier besuchte ich nach dem 4. Volksschuljahr die Elly-Heuss-Schule. Im Februar 1966 legte ich an dieser Schule (mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig) die Reifeprüfung ab. Seit Mai 1966 studiere ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Medizin. Im Frühjahr 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1968 die ärztliche Vorprüfung. Im Wintersemester 1969/70 begann ich mit meiner Dissertation an der Hautklinik der Universität Mainz (Referent Prof. Dr. Holzmann). Nach dem Sommersemester 1971 beabsichtige ich, in Mainz die ärztliche Prüfung abzulegen.

